

Dobrzyński, Michał, Czarnota, Jakub, Skubel, Tomasz, Rybak, Natalia. Infective endocarditis - a challenge for modern medicine. Review. Journal of Education, Health and Sport. 2022;12(9):354-360. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.09.039> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/39664> <https://zenodo.org/record/7041348>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors 2022; This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 15.08.2022. Revised: 20.08.2022. Accepted: 01.09.2022.

Infective endocarditis - a challenge for modern medicine. Review

Michał Dobrzyński

<https://orcid.org/0000-0002-1416-6568>

mdobrzyski4@gmail.com

1 Military Clinical Hospital with a Polyclinic in Lublin, Al. Raławickie 23, 20-904 Lublin

Jakub Czarnota

<https://orcid.org/0000-0003-2783-0349>

lek.jakub.czarnota@interia.pl

Specialist Hospital In Radom of the name Tytus Chałubiński, Adolfa Tochtermanna 1, 26-610 Radom

Tomasz Skubel

<https://orcid.org/0000-0001-7572-401X>

tomasz.wojciech.skubel@gmail.com

1 Military Clinical Hospital with a Polyclinic in Lublin, Al. Raławickie 23, 20-904 Lublin

Natalia Rybak

<https://orcid.org/0000-0003-1437-7661>

natalia.rybcia@gmail.com

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin

Abstract

Infective endocarditis (IE) is defined by a focus of infection within the heart and is a feared disease across the field of cardiology. Prevalence varies from country to country, remaining in the range of 3-10/100 000 a year. Despite optimal care, mortality approaches 30% at 1 year. With an ageing population and increasing use of implantable cardiac devices and heart valves, the epidemiology of IE has changed. The microbiology of the disease has also changed, and staphylococci, most often associated with health-care contact and invasive procedures, have overtaken streptococci as the most common cause of the disease. The main lesions of IE are vegetations which cause emboli and destruction of valvular and/or perivalvular tissues leading to acute valvular regurgitations. Two main treatment pathways include antibiotic therapy and surgery. The key to choosing the correct and most effective path is early diagnosis. The

challenges posed by infective endocarditis are significant and therefore need further evaluation.

Keywords: infective endocarditis, staphylococcus aureus, cardiology

Wprowadzenie

Infekcyjne zapalenie wsierdza (IZW) to infekcja śródbłoka serca. Zapadalność wynosi 3-10/100 000 populacji ze śmiertelnością do 30% po 30 dniach co jest wynikiem gorszym od wielu nowotworów¹. Reumatyczna choroba serca pozostaje kluczowym czynnikiem ryzyka infekcyjnego zapalenia wsierdza u osób z krajów rozwijających się i stanowi przyczynę dwóch-trzecich przypadków IZW^{2,3}. Pacjenci to zazwyczaj młodzi dorośli, a infekcja jest spowodowana głównie przez paciorkowce wrażliwe na penicylinę wnikające przez jamę ustną. W krajach rozwiniętych częstość występowania choroby reumatycznej serca spadła z powodu lepszej dostępności antybiotyków na paciorkowce powodujące zapalenie gardła. Jednak choroba zwyrodnieniowa zastawek serca, cukrzyca, nowotwory, dożylne podawanie leków przez cewniki centralne i wrodzone choroby serca zastąpiły reumatyczną chorobę serca jako najczęstszą przyczyną IZW⁴. Co więcej średni wiek pacjentów przesunął się z 40-latków w latach 1980-1990 do 70-latków w latach 2001-2006. Staphylococcus aureus jest obecnie najczęstszą przyczyną IE w większości badań (około 26,6% wszystkich przypadków), następnie paciorkowce z grupy viridans 18,7%, inne paciorkowce 17,5% i enterokoki 10,5%. Te drobnoustroje łącznie stanowią 80-90 % wszystkich przypadków zapalenia wsierdza⁵.

Patogeneza

Do rozwinięcia się IZW potrzebne jest współistnienie dwóch głównych czynników: uszkodzenia śródbłoka oraz bakteriemii⁶. Przepływ turbulentny (np. choroba zastawkowa, pozostawiony przeciek) powoduje uszkodzenie śródbłoka, po którym następuje nagromadzenie w tym miejscu płytek krwi oraz fibryny co skutkuje powstaniem niebakteryjnego zakrzepowego zapalenia wsierdza (NZZW). NZZW stanowi doskonałe miejsce do rozwoju bakterii oraz grzybów⁷. Białka adhezyny, takie jak białko wiążące fibronektynę oraz gronkowcowe czynniki zlepiania A i B są bakteryjnymi mediatorami przylegania i kluczowymi determinantami chorobotwórczości^{8,9}. Kolonizacja bakteryjna wyzwała dodatkowe uszkodzenie śródbłoka oraz odkładanie się skrzepliny finalnie tworząc wegetację. Produkcja biofilmu (wielowarstwowego agregatu bakteryjny zawierający polisacharyd i macierz białkową) ułatwia utrzymywanie się bakterii i przyczynia się do oporności na antybiotyki¹⁰.

Diagnostyka

Najważniejsze w praktyce klinicznej jest udowodnienie związku między infekcją, a zmianami wsierdza w echokardiografii. European Society of Cardiology (ESC) oraz American Heart Association (AHA) rekomendują używanie kryteriów Duke'a, opartych na objawach klinicznych, mikrobiologii oraz zmianach w echokardiografii, dla diagnozowania IZW u dorosłych¹¹. Krytycznym momentem, od którego zależy skuteczność leczenia jest pobranie posiewu krwi w sytuacji gdy wysuniemy podejrzenie IZW. Powinno się pobrać trzy próbki,

zachowując przynajmniej godzinny odstęp, z oddzielnych wkłuć aby ograniczyć ryzyko wzrostu spowodowanego kontaminacją. Jeżeli po dwóch dniach od pobrania nie obserwujemy wzrostu w przypadku ciągłego podejrzenia IZW powinno się pobrać próbki jeszcze raz. Około 36% pacjentów ze zdiagnozowanym IZW ma ujemny wynik posiewu krwi co spowodowane może być wdrożeniem antybiotykoterapii przed pobraniem posiewu¹². Echokardiografię przezklatkową (TTE) należy zlecać tylko w przypadku silnego klinicznego podejrzenia IE, a najlepiej po uzyskaniu wyników posiewów krwi. Małe ruchome masy hiperechogeniczne na powierzchniach serca nie są rzadkie i mogą odzwierciedlać niewielkie obszary zwyrodnienia zastawek przy braku infekcji. Istnieje liniowa zależność między wielkością vegetacji a powikłaniami neurologicznymi. Aż 60% pacjentów doświadcza powikłań neurologicznych w obecności vegetacji >30 mm¹³. Czulość TTE w wykrywaniu vegetacji na zastawkach natywnych wynosi około 70%¹⁴. Gdy TTE jest niepotwierdzające, a mikrobiologia klinicznie sugeruje IZW warto rozważyć echokardiografię przezprzełykową (TEE). Jej czulość i swoistość przekracza 90% dla vegetacji w IZW¹⁵.

W przypadku pacjentów z podejrzeniem zapalenia wsierdzia protez zastawek serca (PVE) lub zapalenia wsierdzia implantowanego urządzenia elektronicznego serca (CIED), TTE i TEE mogą okazać się nieużyteczne ze względu na obecność artefaktów. 18F-FDG-PET/CT lub tomografia emisyjna pojedynczych fotonów, leukocytów znakowanych radioizotopem (SPECT-CT) można rozważyć jako badania uzupełniające w celu ustalenia, czy występuje zapalenie lub zakażenie protezy zastawki serca, które uzasadniałoby rozpoznanie IZW¹⁶.

Leczenie

Leczenie IZW powinno być koordynowane przez dedykowany zespół, który znajduje się w ośrodku referencyjnym. W jego skład powinni wchodzić kardiologzy specjalizujący się w chorobach zastawkowych/obrazowaniu serca, specjaliści chorób zakaźnych i/lub mikrobiologzy, kardiochirurdzy oraz specjaliści w zakresie urządzeń kardiologicznych¹⁴. Wprowadzenie sformalizowanego, multidyscyplinarnego podejścia we Włoszech, określonego na podstawie wstępnej oceny w ciągu 12 godzin, wczesnej operacji (w ciągu 48 godzin), jeśli jest to wskazane, oraz cotygodniowego przeglądu, doprowadziło do zmniejszenia liczby hospitalizacji (28% w porównaniu z 13%; $p = 0,02$) i 3-letniej (34% vs 16%; $p = 0,0007$) śmiertelności, mimo że pacjenci byli starsi i mieli więcej chorób współistniejących¹⁷. Podobnie francuskie, multidyscyplinarne podejście zespołowe do standaryzacji opieki, w tym protokołów antybiotykowych i wskazań do operacji, zmniejszyło śmiertelność w ciągu roku z 18,5% do 8,2%¹⁸. Szybkie włączenie antybiotyku jest kluczowe dla sukcesu terapeutycznego i uniknięcia powikłań. Ogólnie rzecz biorąc, kombinacja dwóch antybiotyków w terapii dożylniej jest lepsza niż monoterapia, zapewnia to zmniejszenie ryzyka powstania oporności i zwiększa siłę działania przeciwbakteryjnego. Leczenie przez co najmniej 4–6 tygodni jest zwykle konieczne w większości przypadków, a w niektórych nawet dłuższe (np. infekcyjne zapalenie wsierdzia związane z gorączką Q)¹⁹.

Operację podejmuje się u 40–50% pacjentów z IZW. Istnieją trzy główne wskazania: dysfunkcja zastawki prowadząca do niewydolności serca, niekontrolowana infekcja i zapobieganie zatorom²⁰. Niewydolność serca spowodowana niedomykalnością zastawkową

lub niedrożność jest najczęstszym wskazaniem do operacji. Drugim wskazaniem do zabiegu jest niekontrolowana lub złożona infekcja. Rozprzestrzenianie się infekcji poza pierścień zastawki może powodować ropień, tętniak rzekomy, przetokę lub blok przedsionkowo-komorowy. Postępująca infekcja okołozastawkowa może prowadzić do powstania przetoki (zwykle aorto-kawitacyjnej), a jej śmiertelność wynosi ponad 40% nawet po operacji²¹. Trzecim wskazaniem do zabiegu jest zapobieganie zatorom, niszczące powikłanie, które dotyka 25–50% pacjentów. Udar jest najczęstszy, ale zator jest możliwy w którymkolwiek łóżysku naczyniowym powodując zawał narządu z jego ostrą niewydolnością (nerki, śledziona, kończyny, krezka i tętnice wieńcowe)²².

Profilaktyka antybiotykowa

Profilaktyka IZW z użyciem antybiotyków pozostaje tematem wielu kontrowersji. Po raz pierwszy, w erze praktyki opartej na dowodach naukowych (EBM), nie było (i wciąż nie ma) żadnego randomizowanego kontrolowanego badania (RCT) dotyczącego profilaktyki antybiotykowej w zapobieganiu IZW w kontekście ekstrakcji zębów. Kwestionowano znaczenie zabiegów stomatologicznych jako przyczyny IZW ze względu na badania populacyjne, w których interwencja stomatologiczna nie była głównym czynnikiem ryzyka²³. W kohorcie oczekującej na ekstrakcję zębów (tj. z chorobą zębów) samo szczotkowanie zębów wystarczyło do wywołania bakteriemii u 23%²⁴. Dlatego w Stanach Zjednoczonych i Europie profilaktyka antybiotykowa została ograniczona do osób o największym ryzyku: z protezą zastawek, wrodzoną wadą serca (CHD) i przebyte IZW w przeszłości, a także dla biorców przeszczepu serca z walwulopatią²⁵.

Wnioski

Infekcyjne zapalenie wsierdza wiąże się ze znaczną zachorowalnością i śmiertelnością pomimo poprawy w diagnostyce i technikach mikrobiologicznych. Ustalenie wczesnej diagnozy z natychmiastowym zaangażowaniem wyspecjalizowanego, multidyscyplinarnego zespołu IZW i niezwłoczna interwencja chirurgiczna tam, gdzie jest to wskazane, to ustalone środki, które poprawiają wyniki leczenia pacjentów. Zrozumienie znaczenia procedur stomatologicznych dla pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka chorób serca pomogłoby w bezpośrednim stosowaniu profilaktyki antybiotykowej. Konieczny jest dalszy rozwój schematów postępowania z pacjentem, aby zapewnić najlepszą możliwą opiekę dla pacjentów z IZW w różnych sieciach klinicznych.

Contribution of authors:

M. Dobrzyński- study concept and design; critical revision of the manuscript for important intellectual content; study supervision

J. Czarnota- acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support;

T. Skubel- acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support;

N. Rybak- acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support;

Disclosures:

Financial support: No financial support was received.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Mostaghim AS, Lo HYA, Khardori N. A retrospective epidemiologic study to define risk factors, microbiology, and clinical outcomes of infective endocarditis in a large tertiary-care teaching hospital. *SAGE open Med.* 2017;5:2050312117741772. doi:10.1177/2050312117741772
2. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(11):685-694. doi:10.1016/S1473-3099(05)70267-X
3. Marijon E, Ou P, Celermajer DS, et al. Prevalence of Rheumatic Heart Disease Detected by Echocardiographic Screening. <https://doi.org/101056/NEJMoa065085>. 2007;357(5):470-476. doi:10.1056/NEJMoa065085
4. Seckeler MD, Hoke TR. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clin Epidemiol.* 2011;3(1):67-84. doi:10.2147/CLEP.S12977
5. Selton-Suty C, Célar M, Le Moing V, et al. Preeminence of Staphylococcus aureus in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis.* 2012;54(9):1230-1239. doi:10.1093/CID/CIS199
6. Kaura A, Dworakowska D, Dworakowski R. Infective endocarditis — Cinderella in cardiology. *Kardiologia Pol (Polish Heart Journal).* 2017;75(10):965-974. doi:10.5603/KP.A2017.0099
7. Paczkowski K, Id •, Chojnicki M, et al. Infekcyjne zapalenie wsierdza u dzieci — wzrastający problem. *Folia Cardiol.* 2019;14(2):213-219. doi:10.5603/FC.2019.0040
8. Que YA, Haeffliger JA, Piroth L, et al. Fibrinogen and fibronectin binding cooperate for valve infection and invasion in Staphylococcus aureus experimental endocarditis. *J Exp Med.* 2005;201(10):1627-1635. doi:10.1084/JEM.20050125
9. Burnette-Curley D, Wells V, Viscount H, et al. FimA, a major virulence factor associated with Streptococcus parasanguis endocarditis. *Infect Immun.* 1995;63(12):4669-4674. doi:10.1128/IAI.63.12.4669-4674.1995
10. Flemming HC, Wingender J. The biofilm matrix. *Nat Rev Microbiol* 2010 89. 2010;8(9):623-633. doi:10.1038/nrmicro2415
11. Baltimore RS, Gewitz M, Baddour LM, et al. Infective Endocarditis in Childhood: 2015 Update. *Circulation.* 2015;132(15):1487-1515. doi:10.1161/CIR.0000000000000298
12. Rajani R, Klein JL. Infective endocarditis: A contemporary update. *Clin Med.*

2020;20(1):31-35. doi:10.7861/CLINMED.CME.20.1.1

13. Wong D, Rubinshtein R, Keynan Y. Alternative Cardiac Imaging Modalities to Echocardiography for the Diagnosis of Infective Endocarditis. *Am J Cardiol.* 2016;118(9):1410-1418. doi:10.1016/J.AMJCARD.2016.07.053
14. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 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 . *Eur Heart J.* 2015;36(44):3075-3123. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHV319
15. Cahill TJ, Harrison JL, Jewell P, et al. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2017;103(12):937-944. doi:10.1136/HEARTJNL-2015-309102
16. Chambers JB, Sandoe J. Infective endocarditis and antibiotic prophylaxis. *Lancet.* 2015;386(9993):527-528. doi:10.1016/S0140-6736(15)61465-9
17. Chirillo F, Scotton P, Rocco F, et al. Impact of a multidisciplinary management strategy on the outcome of patients with native valve infective endocarditis. *Am J Cardiol.* 2013;112(8):1171-1176. doi:10.1016/J.AMJCARD.2013.05.060
18. Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP, et al. Dramatic reduction in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach. *Arch Intern Med.* 2009;169(14):1290-1298. doi:10.1001/ARCHINTERNMED.2009.192
19. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet (London, England).* 2016;387(10021):882-893. doi:10.1016/S0140-6736(15)00067-7
20. Prendergast BD, Tornos P. Surgery for infective endocarditis: Who and when? *Circulation.* 2010;121(9):1141-1152. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.773598
21. Anguera I, Group AF in EW, Miro JM, et al. Aorto-cavitary fistulous tract formation in infective endocarditis: clinical and echocardiographic features of 76 cases and risk factors for mortality. *Eur Heart J.* 2005;26(3):288-297. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHI034
22. Thuny F, Disalvo G, Belliard O, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation.* 2005;112(1):69-75. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.493155
23. Van Der Meer JTM, Thompson J, Valkenburg HA, Michel MF. Epidemiology of Bacterial Endocarditis in the Netherlands: II. Antecedent Procedures and Use of Prophylaxis. *Arch Intern Med.* 1992;152(9):1869-1873. doi:10.1001/ARCHINTE.1992.00400210093015
24. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteremia Associated With Toothbrushing and Dental Extraction. *Circulation.* 2008;117(24):3118-3125. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.758524
25. Cancer E by the ES of CM and ID (ESCMID) and by the IS of C (ISC) for I and, Habib G, Members AF, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009)The Task Force on the Prevention, Diagnosis,

and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC).
Eur Heart J. 2009;30(19):2369-2413. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHP285