

Jak zapobiegać infekcyjnemu zapaleniu wsierdza w 2020 roku? Aspekty praktyczne

Jacob Brubert¹, Thomas J. Cahill², Bernard D. Prendergast³

¹ Medical Sciences Division, University of Oxford, Oxford, Wielka Brytania

² Oxford Heart Centre, Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, Oxford, Wielka Brytania

³ Department of Cardiology, St. Thomas' Hospital, Londyn, Wielka Brytania

SŁOWA KLUCZOWE

infekcyjne zapalenie wsierdza, profilaktyka antybiotykowa

STRESZCZENIE

Częstość występowania infekcyjnego zapalenia wsierdza (IZW) stale wzrasta w wielu populacjach. Chorobę tę coraz częściej wywołują gronkowce, a zakażenia są związane z opieką zdrowotną. Mimo podejmowanych prób agresywnej antybiotykoterapii oraz coraz częściej podejmowanych interwencji chirurgicznych obserwuje się jedynie niewielki postęp w zakresie redukcji śmiertelności. Zapobieganie chorobie stanowi zatem kluczowy element strategii ograniczania jej skutków. W prewencji powinno się uwzględnić każdy element triady patogenezы IZW: początkową bakterię, adhezję do podłoża oraz proliferację gatunków patogennych. W strategiach prewencyjnych należy się skupić na pacjentach z grup ryzyka poddawanych procedurom wiążącym się z dużym ryzykiem zakażenia. Zarówno tę grupę, jak i wspomniane zabiegi można obecnie identyfikować za pomocą ilościowej oceny ryzyka. Decyzja o profilaktycznej antybiotykoterapii powinna być wynikiem oceny bilansu pomiędzy określonymi w codziennej obserwacji ryzykiem infekcji okołozabiegowej i korzyściami oraz zagrożeniem wynikającym z profilaktycznej antybiotykoterapii. Urządzenia wszczepialne stanowią główny czynnik ryzyka IZW, a ich nowoczesne osłony oraz konstrukcje mogą skutecznie to ryzyko zredukować. Wytyczne znacznie się różnią w zależności od kraju i do tej pory nie osiągnięto konsensusu dotyczącego wskazań do antybiotykoterapii przed- i okołozabiegowej.

SKRÓTY I AKRONIMY

AHA – American Heart Association

CHD (*congenital heart disease*) – wrodzona choroba serca

CI (*confidence interval*) – przedział ufności

CRBSI (*catheter-related bloodstream infections*) – zakażenie krwi krążącej związane z centralnym cewnikiem dożylnym

CVC (*central venous catheter*) – centralny cewnik dożylny

ESC (European Society of Cardiology) – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

ICD (*implantable cardioverter-defibrillator*) – wszczepialny kardiowerter-defibrylator

IZW (*infective endocarditis*) – infekcyjne zapalenie wsierdza

JCS – Japanese Circulation Society

NICE – National Institute for Health and Care Excellence

OR (*odds ratio*) – iloraz szans

RR (*risk ratio*) – ryzyko względne

SD (*standard deviation*) – odchylenie standardowe

SDI (*sociodemographic index*) – wskaźnik socjodemograficzny

SDCEP – Scottish Dental Clinical Excellence Programme

TAVI (*transcatheter aortic valve implantation*) – przezcewnikowa implantacja zastawki aortalnej

VAD (*ventricular assist device*) – urządzenie wspomagające czynność komór

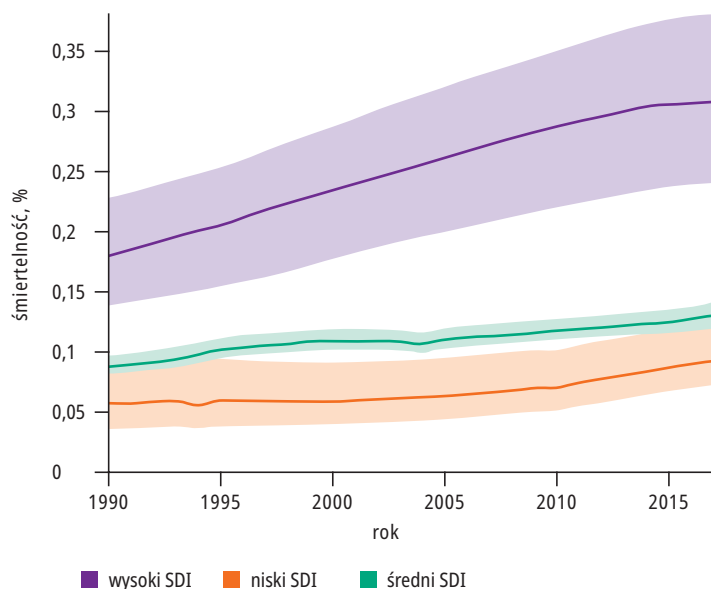
Adres do korespondencji:

prof. Bernard Prendergast
MD FRCP FESC, Department of
Cardiology, St. Thomas' Hospital,
Westminster Bridge Road,
Londyn SE1 7EH, Wielka Brytania,
tel.: +20 7188 7188, e-mail:
bernard.prendergast@gstt.nhs.uk
© Autorzy, 2020

Wprowadzenie

Infekcyjne zapalenie wsierdza (IZW) jest utrzymującym się oraz powszechnym problemem klinicznym dotyczącym całego świata. Częściej

występuje w krajach o wysokich dochodach, gdzie chorobowość szacuje się na 4–15 przypadków/100 000 osób/rok. Zasadniczo szacuje się, że obecnie około 0,15% (odchylenie standar-



RYCINA 1. Proporcja zgonów przypisywanych infekcyjnemu zapaleniu wsierdza u mężczyzn i kobiet we wszystkich przedziałach wiekowych (podzielonych na podgrupy zgodnie ze wskaźnikiem socjodemograficznym [SDI])¹

dowe [SD] 0,02%) zgonów wynika z IZW (wzrost z 0,09% w 1990 r.) i obserwacja ta pozostaje spójna niezależnie od grupy socjoekonomicznej (zob. RYCINA 1).¹ W krajach o wysokich dochodach obserwuje się wyższy średni wiek zachorowania, proporcjonalnie większy odsetek chorujących mężczyzn oraz większą część przypadków choroby w placówkach służby zdrowia.² Ewolucji wzorca IZW towarzyszy zmienność mikrobiologiczna i chociaż jednocześnie zwraca się uwagę na znaczną zmienność geograficzną, to gronkowiec wyprzedził paciorkowce jako dominujący czynnik etiologiczny w krajach o wysokich dochodach,³ szczególnie w Ameryce Północnej.³

Śmiertelność spowodowana IZW pozostaje istotna, przy śmiertelności wewnątrzszpitalnej wynoszącej 20–30%. Pomimo licznych działań podejmowanych w celu poprawy rokowań pacjentów, nie ma jednoznacznych dowodów wskazujących na spadek śmiertelności w czasie.³⁻⁶ Pierwszym wyzwaniem jest wczesne postawienie ostatecznej diagnozy, która wymaga wczesnego i wyraźnego podejrzenia klinicznego, a następnie łącznej analizy danych klinicznych oraz wyników badań mikrobiologicznych i obrazowych. Zmodyfikowane kryteria Duke'a stanowią użyteczną podstawę diagnostyczną,⁷ lecz mają zaledwie umiarkowaną czułość wśród pacjentów z podejrzeniem zapalenia wsierdza na wszczepionej zastawce, IZW prawej strony serca oraz infekcji związanej z wszczepionymi urządzeniami kardiologicznymi.⁸ Nie zaobserwowano ponadto wyraźnej poprawy w zakresie skuteczności leczenia IZW. Jego podstawą pozostaje antybiotykoterapia, należy jednak pamiętać, że wraz z czasem terapii narasta odsetek

szczepów opornych i zwiększa się różnorodność flory bakteryjnej zainfekowanej zastawki.⁹ Co więcej, choć ostateczną metodą leczenia uszkodzenia zastawki pozostaje jej chirurgiczna naprawa lub wymiana, w praktyce zabiegom poddaje się jedynie niewielką część kwalifikujących się do niego pacjentów. Mimo że liczba chorych z IZW leczonych operacyjnie wzrosła z 18,7% do 24,6%, w grupie pacjentów z IZW wywołanym przez *Staphylococcus aureus* leczenie zabiegowe stosuje się rzadziej, co może wynikać z ich bardziej zaawansowanego wieku lub większej liczby chorób towarzyszących.¹⁰

Aktualne trendy oraz praktyki obserwowane w systemie ochrony zdrowia przyczyniły się do nieprzewidzianego wzrostu częstości występowania IZW, które obecnie dotyka osób osłabionych i starszych, często niekwalifikujących się do operacji. Dlatego lepiej zapobiegać, niż leczyć. W poniższym artykule przeglądowym opisano patogenezę IZW, omówiono historyczne, aktualne i przyszłe strategie zapobiegania IZW oraz określono priorytetowe cele badawcze.

Patogeneza

Czynnikiem inicjującym rozwój IZW jest bakteriami, do której dochodzi w następstwie podrażnienia lub uszkodzenia tkanek, co skutkuje otwarciem wrót umożliwiających bakteriom dostanie się do krwiobiegu. Bakteriemia nie jest zjawiskiem rzadkim i może ją wywołać nawet mycie zębów lub żucie.¹¹ Po rozwinięciu się bakteriemii dochodzi do złożonych interakcji między patogenem a organizmem gospodarza, które determinują, czy dojdzie do adhezji w obrębie serca. Ryzyko IZW jest zwiększone w miejscach pokrytych nieprawidłowym śródbłonkiem lub w miejscu umieszczenia materiału protetycznego, jak również u pacjentów po wszczepieniu zastawek, rozrusznika serca, kardiowertera-defibrylatora lub z wcześniejszą chorobą serca (zwłaszcza chorobą zastawkową w przebiegu gorączki reumatycznej i wrodzoną wadą serca).^{12,13} Ryzyko IZW potęgują ponadto: choroby układu (w tym przewlekła choroba nerek [szczególnie u pacjentów dializowanych], przewlekła choroba wątroby, nowotwory złośliwe, przewlekłe stosowanie kortykosteroidów oraz cukrzyca), obecność cewników dożylnych oraz stosowanie narkotyków dożylnych.¹⁴

Adhezja bakteryjna do zdrowego wsierdza jest skrajnie mało prawdopodobna. Jeśli dojdzie jednak do jego uszkodzenia lub rozwinięcia w nim stanu zapalnego (np. w miejscu przyczepu zastawek), wsierdzie staje się dogodnym miejscem adhezji materiału patogennego.¹²

W następstwie adhezji może dochodzić do proliferacji agregatów bakteryjnych, co skutkuje powstaniem wegetacji bakteryjnych, które nasilają się równolegle do uszkodzania śródbłonka oraz odkładania się na nim skrzepin. Bakterie osadzają się w macierzy (lub biofilmie), która

składa się głównie z polisacharydów i białek wytworzonych przez organizm gospodarza i przez bakterie.¹⁵ Dojrzewanie wegetacji sprzyja przetrwaniu kolonizujących patogenów oraz chroni przed mechanizmami obronnymi gospodarza. Paciorkowce i gronkowce przyczyniają się zarówno do aktywacji płytek krwi, jak i do produkcji śródbłonkowego czynnika tkankowego. W czasie tego procesu drobnoustroje korzystają z prozapalnej aktywacji płytek, ale jednocześnie muszą unikać ich działania bakteriobójczego. W interakcji między płytkami krwi a *S. aureus* bierze udział wiele białek powierzchniowych, które sprzyjają adhezji i agregacji płytek niezależnie od stanu ich odżywienia.¹²

Dokładne interakcje między krążącymi bakteriami, sercem i układem odpornościowym gospodarza, które determinują powstanie i utrzymywanie się wegetacji, pozostają niejasne. Jednym z istotnych czynników może być immunosenescencja, czyli związane z wiekiem osłabienie układu odpornościowego. Mechanizmy immunosenescencji są złożone – obejmują osłabienie chemotaksji oraz zaburzenia aktywacji komórek układu odpornościowego wraz z upośledzeniem fagocytozy oraz wewnątrzkomórkowego zabijania drobnoustrojów, szczególnie *Escherichia coli* oraz *S. aureus*. Podwyższony poziom mediatorów prozapalnych u osób w podeszłym wieku (najpewniej mediowany receptorem *toll-like 5*) również może odgrywać rolę, niezależnie od innych wskaźników stanu zdrowia, ponieważ wiąże się on z istotnie wyższą śmiertelnością.^{12,16}

Każdy element triady patogenezы IZW – obejmującej początkową bakteriemie, adhezję oraz proliferację¹⁷ – może służyć jako cel interwencji w ramach zapobiegania IZW.

Zapobieganie

Czynniki związane z gospodarzem

Pierwszym z elementów prewencji jest identyfikacja grup ryzyka, a następnie identyfikacja i usunięcie czynników predysponujących poszczególnych pacjentów do wystąpienia IZW. Zazwyczaj można te czynniki zaklasyfikować do grup pochodzenia sercowego i niesercowego. W przypadku wielu z nich mechanizm patofizjologiczny jest jasny (zwykle umożliwiają one adhezję i proliferację), niektóre jednak, takie jak zwiększone ryzyko u mężczyzn w porównaniu z ryzykiem u kobiet w populacji osób ze sztuczną zastawką, nie zostały poznane.¹⁸

Od momentu pojawienia się wytycznych w latach 50. XX wieku najważniejsze międzynarodowe towarzystwa kardiologiczne podejmowały próby identyfikacji grup ryzyka. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC),¹⁹ Japanese Circulation Society (JCS),²⁰ oraz American Heart Association (AHA)²¹ wyróżniają grupy dużego i umiarkowanego ryzyka IZW oraz dodatkową grupę nieokreślonego

ryzyka, natomiast wytyczne United Kingdom National Institute for Health and Care Excellence (NICE) wskazują jedynie grupę o zwiększonym ryzyku (zob. TABELA). Stratyfikacja ryzyka zmienia się w zależności od położenia geograficznego i czasu. W wytycznych AHA z 1997 roku za czynniki ryzyka wymagające wdrożenia u pacjenta profilaktyki uznano niedomykalności zastawkowe oraz wypadanie zastawki mitralnej,²² wykluczono je jednak z czynników dużego ryzyka (wraz z kilkoma innymi czynnikami) w aktualizacji wytycznych AHA z 2007 roku.²³

Z uwagi na brak pewności co do stratyfikacji ryzyka od dawna oczekiwano na wyniki dalszych badań dotyczących tej kwestii. Retrospektywna analiza wszystkich pacjentów przyjmowanych do szpitali w Wielkiej Brytanii w latach 2000–2008 umożliwiła przeprowadzenie pierwszej ilościowej analizy ryzyka rozwoju IZW u osób ze współistniejącą chorobą serca. Pacjenci ze zdefiniowanymi problemami sercowo-naczyniowymi byli obserwowani pod kątem hospitalizacji lub zgonu z powodu IZW w ciągu 5 lat od postawienia zasadniczej diagnozy lub wykonania odpowiedniej procedury, a następnie zostali porównani z populacją referencyjną obejmującą pozostałą część kohorty (chorzy bez czynników ryzyka związanych z zabiegiem lub bez czynników ryzyka sercowo-naczyniowego; zob. TABELA).²⁴

Poza patologiami kardiologicznymi duży wpływ na podatność na IZW mają prawdopodobnie również inne czynniki związane z gospodarzem, wśród nich czynniki genetyczne. W badaniu asocjacyjnym typu *genom-wide*, w którym porównano pacjentów z natywną zastawką z IZW wywołanym *S. aureus* z grupą kontrolną składającą się z odpowiednio dopasowanych pacjentów z bakteriemią *S. aureus*, ale bez IZW, w grupie osób z własną zastawką wykryto 4 polimorfizmy pojedynczego nukleotydu z niższą niż w grupie kontrolnej częstością występowania rzadkiego allelu. Analiza *ex vivo* tkanki zastawki aortalnej ujawniła, że polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (wszystkie znalezione na chromosomie 3) wiązały się z istotnie wyższą ekspresją mRNA kationowego białka transportera aminokwasów SLC7A14, co zdaniem autorów zwykle łączy się z działaniem ochronnym.²⁸ Ze zwiększonym ryzykiem IZW skojarzono ponadto różnorodne geny uczestniczące w procesie zapalnym (w tym receptory *toll-like 2*, czynnik martwicy nowotworów, interleukina 1β oraz interleukina 6).^{29,30} Przesiewowe badania genetyczne uważa się za obiecujące narzędzia służące do ilościowej oceny ryzyka IZW oraz wyznaczania celów strategii interwencyjnych.

Bakteriemia

Bakteriemia jest niezbędnym czynnikiem inicjacji IZW. Wielkość narażenia patogenem może się jednak zmieniać – od niskiego (np. podczas

TABELA. Ilościowa ocena ryzyka rozwoju infekcyjnego zapalenia wsierdza²⁴ zestawiona z jakościowymi skalami ryzyka umieszczonymi w międzynarodowych wytycznych postępowania klinicznego^{19,20,23,25-27}

Zabieg/Choroba	OR rozwoju IZW w ciągu 5 lat	Ryzyko				
		AHA 2015 (z oceną ryzyka 2007) ^{21,23}	ESC 2015 ¹⁹	NICE 2015 + aktualizacją 2016 ²⁶	SDCEP 2018 ²⁵	JCS 2017 ²⁰
wcześniejsze IZW	265,5	duże	duże	zwiększone	specjalne ^a	duże
sztuczne serce lub mechaniczne wspomaganie	124,2					
wrodzona wada serca z paliatywną przetoką lub przewodem	86,1		duże	zwiększone	specjalne	duże
naprawa zastawki z materiałem sztucznym	76,7	duże	duże		specjalne	duże
wymiana zastawki sztucznej	70,1	duże	duże	zwiększone	specjalne	duże
wrodzone wady zastawkowe	66,4	duże			zwiększone	umiarkowane lub małe
sinicza CHD	55,4	duże	duże	zwiększone	specjalne	duże
gorączka reumatyczna	51,4					
niereumatyczna choroba zastawki	41,5			zwiększone	zwiększone	umiarkowane
kardiomiopatia przerostowa	32,8			zwiększone	zwiększone	umiarkowane
CHD po operacji naprawczej materiałem sztucznym	18,3	duże	duże		specjalne ^b	duże w ciągu <6 mies. lub małe po >6 mies od zabiegu
wszczepiony rozrusznik lub ICD	9,7					umiarkowane
przeszczepienie serca	5,5	duże				
populacja Wielkiej Brytanii w 2008 r.	1					

a Wymaga specjalnej uwagi (tzn. większe ryzyko niż w grupie zwiększonego ryzyka).





b Do 6 mies. lub przez całe życie, jeżeli utrzymuje się istotna przetoka lub niedomykalność (z wyłączeniem izolowanego ubytku w przegrodzie międzyprzedsionkowej, w pełni naprawionego ubytku w przegrodzie międzykomorowej lub przetrwałego przewodu tętniczego oraz wszczepienia urządzeń zamykających, które się uznaje za całkowicie zendotelializowane).

Skróty: AHA – American Heart Association, CHD – wrodzona choroba serca, ESC – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne, ICD – wszczepialny kardiowerter-defibrylator, IZW – infekcyjne zapalenie wsierdza, JCS – Japanese Circulation Society, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, OR – iloraz szans, SDCEP – Scottish Dental Clinical Excellence Programme, VAD – urządzenie wspomagające czynność komór

mycia zębów) aż po wyższe (np. inwazyjne zabiegi stomatologiczne, sepsa bakteryjna lub skontaminowana hemodializa). Stopień ryzyka związanego z każdym zdarzeniem wywołującym bakterie jest istotny przy określaniu potencjalnej roli działań profilaktycznych.³¹

Ryzyko rozwoju IZW w następstwie zdarzeń wywołujących bakterie udało się określić ilościowo dopiero w ostatnich kilku latach. We francuskiej kohorcie 138 876 dorosłych pacjentów ze sztucznymi zastawkami serca Tubiana i wsp. porównali częstość zabiegów stomatologicznych wykonanych w ciągu 3 miesięcy poprzedzających wystąpienie IZW wywołanego przez paciorkowce pochodzące z jamy ustnej z 3 wcześniejszymi 3-miesięcznymi okresami obserwacji. Analiza nie wykazała istotnie więk-

szego prawdopodobieństwa występowania IZW po inwazyjnych procedurach stomatologicznych (iloraz szans [OR] = 1,25; 95% CI 0,82–1,82) niezależnie od tego, czy zastosowano profilaktykę antybiotykową (OR = 1,57; 95% CI 0,9–2,53), czy nie (OR = 0,83; 95% CI 0,33–1,69). W badaniu kliniczno-kontrolnym przemiennym, którego uczestnicy raz należeli do grupy chorych/przypadków/badanej/badawczej, raz do grupy kontrolnej, okazało się, że ekspozycja na inwazyjną procedurę stomatologiczną była częstsza w okresach, w których uczestnicy należeli do pierwszej grupy (5,1% vs 3,2%; OR = 1,66; 95% CI 1,05–2,63).³² W analogicznie zaprojektowanym badaniu, w którym wykorzystano dane z systemu ubezpieczeń zdrowotnych w populacji Tajwanu, uzyskano podobne wyniki i wnioski.³³

<p>Preventing infective endocarditis </p> <p>This patient is at risk of infective endocarditis.</p> <p>Name _____</p> <p>NHS # _____</p> <p>Heart condition _____</p> <p>Valve type _____ (if applicable)</p> <p>Implant date _____ (if applicable)</p> <p>Given to the patient by _____</p> <p>Dr _____</p> <p>Hospital _____</p> <p>Contact _____</p> <p>After discussion with their cardiac specialist this patient is classified as higher risk of endocarditis and has decided to:</p> <p><input type="checkbox"/> Take antibiotic prophylaxis</p> <p><input type="checkbox"/> Not take antibiotic prophylaxis</p> <p>Please carry this card with you and show it to your doctor or dentist BEFORE treatment is started.</p>	<p>For your healthcare professional</p> <p>Dental work where antibiotic prophylaxis should be considered in higher risk patients includes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Extractions • Subgingival scaling • All procedures that involve manipulation of the gingival tissue or the periapical region of teeth or perforation of the oral mucosa. <p>For patients who have not received a penicillin or cephalosporin-group antibiotic in the past four weeks: Amoxicillin 3g orally (child 50mg/kg up to 3g); orally, 1 hour before the procedure.</p> <p>For patients who have a penicillin allergy or who have taken a penicillin or cephalosporin-group antibiotic more than once in the past four weeks: Clindamycin 600mg (child – 20mg/kg up to 600mg); orally, 1 hour before the procedure.</p>	<p>Risk groups for endocarditis</p> <p>Higher risk</p> <ul style="list-style-type: none"> • Previously had infective endocarditis • Heart valve replacement or repair • Unrepaired cyanotic congenital heart disease or residual shunt <p>Moderate risk</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un-operated heart valve disease (a leaking or narrowed heart valve) • Hypertrophic cardiomyopathy <p>Reducing your risk</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maintain good oral hygiene (teeth and gums) and have regular check-ups with your dentist • Avoid body piercing or tattooing • Don't inject recreational drugs 	<p>Recognising endocarditis</p> <p>The symptoms of endocarditis are often very vague.</p> <p>If you are at risk of getting endocarditis and have flu-like symptoms (fever, sweats or chills) that are severe or last longer than a week, you should seek medical attention from your GP urgently and bring this card.</p> <p>For GPs: Always obtain blood cultures BEFORE starting antibiotics in patients with possible endocarditis.</p> <p></p> <p> </p>
---	--	---	---

RYCINA 2. Karty z ostrzeżeniem dotyczącym infekcyjnego zapalenia wsierdza dla pacjentów (przedruk za zgodą autorów: John Chambers and Kate Jones, South London Cardiac Operational Delivery Network)

Dostępne dane sugerują, że wpływ inwazyjnych procedur stomatologicznych na ryzyko wystąpienia IZW ponad podstawową bakterie niskiego stopnia, na którą człowiek jest narażony każdego dnia, jest stosunkowo mały i chociaż obserwowane zwiększenie ryzyka jest istotne statystycznie, to jego znaczenie kliniczne pozostaje niejasne.³⁴ Ryzyko względne (RR) związane z różnymi interwencjami określono w szwedzkim retrospektywnym badaniu kliniczno-kontrolnym przemiennym, w którym porównywano częstość inwazyjnych procedur niestomatologicznych w ciągu 12 tygodni poprzedzających diagnozę IZW u 7013 pacjentów w latach 1998–2011 oraz analogicznym 12-tygodniowym okresem rok wcześniej. RR związane z zabiegami ambulatoryjnymi wynosiło 1,98 (95% CI 1,66–2,37), najwyższe dotyczyło transfuzji (RR 5,5; 95% CI 1,22–24,8), najniższe fakoemulsyfikacji (RR 0,71; 95% CI 0,41–1,22). RR związane z zabiegami wykonywanymi w lecznictwie zamkniętym wynosiło 3,86 (95% CI 3,31–4,5), przy czym w przypadku bronchoskopii oszacowano je na 16,0 (95% CI 2,12–120,65), a w przypadku pomostowania aortalno-wieńcowego – 13,8 (95% CI 5,57–34,21).³⁵ W badaniu zabrakło informacji na temat stosowania profilaktyki antybiotykowej, co więcej, nie da się oddzielić wskazania do wykonania procedur inwazyjnych od ich skutków, co mogło stanowić czynnik zakłócający.

Interwencje w zakresie stylu życia

Interwencje dotyczące stylu życia zalecane w międzynarodowych wytycznych są intuicyjne, lecz opierają się na dowodach stosunkowo niskiej jakości. ESC zaleca ścisłą higienę skóry oraz dezynfekcję ran, eradykację lub redukcję bakterii na skórze i w moczu, antybiotykoterapię w razie stwierdzenia jakiegokolwiek ogniska infekcji bakteryjnej, ścisłą kontrolę zaka-

żeń podczas zabiegów zwiększonego ryzyka oraz unikanie tatuowania i piercingu. Stosowanie dożylnych narkotyków pozostaje istotną przyczyną możliwych do uniknięcia IZW w Stanach Zjednoczonych, a panująca epidemia uzależnienia od opioidów przyczyniła się do wzrostu śmiertelności z powodu IZW.³⁶ Edukacja pacjentów należących do grup ryzyka jest najważniejszym krokiem, jaki powinni przedsięwziąć zarówno pacjenci, jak i lekarze, w celu wczesnej identyfikacji choroby i jej leczenia oraz redukcji ryzyka powikłań. Pacjenci powinni wiedzieć, że utrzymujące się objawy grypopodobne (>1 tydz.), nocne poty, ogólne zmęczenie oraz utrata masy ciała powinny skłaniać do pilnego zgłoszenia się do lekarza. Osoby z grup ryzyka powinny nosić przy sobie kartę informacyjną (RYCINA 2), która przypomina o konieczności czujnej obserwacji chorego pod kątem wystąpienia objawów oraz pilnej oceny w razie podejrzenia choroby.

Opieka stomatologiczna

Dziąsła są wrotami umożliwiającymi bakteriom dostęp do krwi krążącej, a niewystarczająca higiena jamy ustnej niewątpliwie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia bakteriemii,³⁷ chociaż korelacja z IZW jest mniej jasna. Paradoksalnie w jednym z badań wykazano, że nadmierna higiena jamy ustnej (szczególnie czyszczenie przestrzeni międzyzębowych bez ich szczotkowania po posiłku) wiązała się z IZW wywołanym przez paciorkowce.³⁸ Niemniej jednak regularne usuwanie kamienia nazębnego zmniejsza ryzyko IZW³⁹ i zabieg ten powinno się zalecać szczególnie pacjentom z grup ryzyka (TABELA).¹⁹ Autorzy wytycznych ESC zalecają ścisłe przestrzeganie zasad higieny jamy ustnej (w tym kontrole u stomatologa 2 ×/rok), zwłaszcza osobom obciążonym zwiększonym ryzykiem IZW (i 1 ×/rok u pozostałych pacjentów).

Zalecenia dla stomatologów dotyczące działań, które należy podejmować przed procedurami inwazyjnymi oraz w ich trakcie w celu ograniczenia ryzyka bakteriemii, różnią się w zależności od kraju. Wydane w 2015 roku brytyjskie wytyczne NICE nie zalecają stosowania płynów do płukania jamy ustnej zawierających chloroheksydynę jako metody profilaktyki IZW u pacjentów z grupy ryzyka poddawanych zabiegom stomatologicznym.²⁶ Pojawiają się jednak dowody sugerujące, że u osób, u których poprzedzono ekstrakcję zęba płukaniem jamy ustnej płynem z 0,2% chloroheksydyną, bakterię stwierdzano rzadziej niż w grupie kontrolnej (4% vs 23%; $p = 0,005$).⁴⁰ W połączeniu z wcześniejszymi badaniami (analiza objęła w sumie 8 badań) oszacowano, że RR dla wpływu leczenia za pomocą chloroheksydyny na częstość występowania bakteriemii wynosi 0,88 (95% CI 0,8–0,97) w porównaniu z grupą kontrolną (liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec zdarzeniu, wyniosła 16).⁴¹ AHA, ESC oraz wytyczne japońskie zalecają przeprowadzenie badania stomatologicznego przed wykonaniem zabiegu na zastawkach serca, nie ma jednak specyficznych wskazań co do opieki stomatologicznej przez zabiegami przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej (TAVI). To pominięcie jest nielogiczne, ponieważ u pacjentów po TAVI i po implantacji chirurgicznej ryzyko związane z obecnością sztucznej zastawki jest podobne,⁴² a obie grupy nie różnią się od siebie pod względem stanu zdrowia jamy ustnej.⁴³

Centralne cewniki żyłne oraz urządzenia wewnętrzsercowe

Na przestrzeni lat podejmowano różnorodnie próby modyfikacji i ulepszenia urządzeń wewnętrzsercowych w celu minimalizacji ryzyka IZW. Centralne cewniki dożyłne (CVC) są ważnym źródłem bakteriemii, a ich powszechne stosowanie prawdopodobnie przyczynia się do rozwoju IZW. Opłaszczony CVC oraz zestawy procedur (higiena rąk, maksymalne stosowanie strojów barierowych, mycie rąk płynami zawierającymi chloroheksydynę, dobór optymalnego miejsca założenia cewnika oraz codzienna ocena wskazań do stosowania wkłucia centralnego) uważa się za obiecujące metody redukcji zakażeń krwi krążącej związanych z CVC (CRBSI).

W obejmującej 10 464 pacjentów metaanalizie, w której porównano cewniki pokryte chloroheksydyną lub sulfadiazyną srebra oraz antybiotykami ze standardowymi cewnikami, stwierdzono, że zastosowanie pokrytych cewników wiązało się z mniejszą liczbą CRBSI na 1000 dni z cewnikiem (odpowiednio: OR = 0,64; 95% CI: 0,4–0,96 oraz OR = 0,53; 95% CI: 0,25–0,95) i rzadszą kolonizacją cewnika (odpowiednio: OR = 0,44; 95% CI 0,34–0,56 i OR = 0,30; 95% CI: 0,2–0,46). Podobne korzyści odnotowano przy

wykorzystaniu nowszych cewników, pokrytych poliheksanidem oraz biguanidem.^{44,45} Dodatkowo korzyść ze stosowania zestawów procedur w celu redukcji częstości występowania CRBSI jest wyraźna na oddziałach intensywnej terapii,⁴⁶ a nie poza nimi.⁴⁷ Zmniejszenie częstości bakteriemii uważa się za istotny zastępczy punkt końcowy, lecz jej wpływ na częstość występowania IZW pozostaje niepotwierdzony.

Lekarze stosujący leczenie operacyjne mają do dyspozycji wiele rodzajów zastawek (biologicznych lub mechanicznych). Kluczowymi elementami w podejmowaniu decyzji są trwałość oraz konieczność stosowania leczenia przeciwkrzepliwego, nie należy jednak zapominać także o uwzględnieniu ryzyka wystąpienia IZW. W jednym z badań, po dopasowaniu uczestników pod kątem wieku i płci, wykazano, że użycie sztucznych zastawek biologicznych wiązało się z częstszym niż przy stosowaniu zastawek mechanicznych występowaniem IZW na wszczepionej zastawce (OR = 1,54; 95% CI: 1,29–1,83), bez istotnych różnic między wczesną a późną prezentacją (choć inne zmienne zakłócające ograniczają pole interpretacji tych danych).⁴⁸ Zaproponowano kilka strategii mających na celu ograniczenie potencjalnego ryzyka IZW związanego z wszczepioną zastawką serca, w tym impregnację pierścienia do wszywania za pomocą minocykliny oraz ryfampiny,⁴⁹ soli gentamycyny, siarczanu gentamycyny oraz palmitynianu klindamycyny.⁵⁰ Postęp na tym polu został jednak dramatycznie zahamowany przez niepowodzenie związane z zastosowaniem pokrytego srebrem pierścienia do wszywania zastawki Silzone, które – jak się okazało – zwiększało ryzyko zakrzepicy oraz przecieku okołozastawkowego.⁵¹

Idealna sztuczna zastawka powinna z czasem ulegać absorpcji, aby umożliwić natywnej tkance zastąpienie rusztowania i eliminację ogniska wszczepionego materiału, na którym może powstawać biofilm. Badania przedkliniczne z wykorzystaniem protez wykonanych z polihydroksymaślanu, kwasu poliglikolowego oraz żelatyny przyniosły obiecujące wyniki.⁵² Potencjalnie przydatne w tym zastosowaniu mogą się okazać elastomery supramolekularne: sztuczne zastawki Xeltis mają być wykorzystane w leczeniu chorób zastawek płucnych i aortalnych, a pierwsze badania z udziałem ludzi dotyczące wszczepienia takich zastawek w pozycję płucną zakończą się w 2022 roku (identyfikator ClinicalTrials.gov NCT02 700 100).⁵³ Redukcja ryzyka IZW pozostaje hipotetyczna.

Rozruszniki serca oraz wszczepialne kardiovertery-defibrylatory (ICD) stosuje się coraz częściej, co się wiąże z 10-krotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia IZW, a zarazem ze znaczną chorobowością i śmiertelnością. Redukcja zakażeń łoża rozrusznika powinna się teoretycznie przyczyniać do zmniejszenia ryzyka bakteriemii i IZW. Specyficzne interwencje związane

z procedurą, w tym optymalizacja przedzabiegowego stanu klinicznego, antyseptyczne przygotowanie skóry, zapobieganie krwinkom oraz przedzabiegowa profilaktyka antybiotykowa, zmniejszając częstość zakażeń.⁵⁴ Wspomniane interwencje w połączeniu z antybiotykowymi oraz nowymi nieantybiotykowymi pokrywami urządzeń mogą zmniejszać ryzyko IZW związanego z urządzeniami.

Badanie World-wide Randomized Antibiotic Envelope Infection Prevention Trial (WRAP-IT), w którym oceniano zastosowanie wchłanialnej koperty antybakteryjnej TYRX (ryfampicyna i minocyklina), wykazało zmniejszenie częstości występowania zakażeń związanych z urządzeniami w dwuletniej obserwacji.⁵⁵

Interwencje prewencyjne

Profilaktyka antybiotykowa

Profilaktyka antybiotykowa przed inwazyjnymi zabiegami medycznymi i stomatologicznymi stanowi historyczny fundament prewencji IZW. Leczenie zapobiega bakteriemii lub zmniejsza jej nasilenie po ekstrakcji zęba,⁵⁶ nie ma jednak danych z badań z randomizacją, które potwierdzałyby jego skuteczność w zapobieganiu IZW. Wobec braku silnych dowodów naukowych stosowanie profilaktyki antybiotykowej budzi coraz większe kontrowersje. Co więcej, niesie ona potencjalne zagrożenia obejmujące wstrząs anafilaktyczny oraz zwiększenie oporności na antybiotyki. Chociaż nie odnotowano ani jednej śmiertelnej reakcji na amoksyliny na 3 miliony recept zarejestrowanych w Wielkiej Brytanii w latach 2004–2014, to w tym samym okresie stwierdzono 13 śmiertelnych reakcji na zastosowanie klindamycyny. Reakcje niezakończony zgonem wystąpiły odpowiednio w 22,6 oraz 149 przypadkach na milion recept,⁵⁷ w związku z czym nie da się sformułować jednoznacznych wniosków dotyczących bezpieczeństwa takiego postępowania.⁵⁸

W Wielkiej Brytanii w 2018 roku NICE wydało zalecenie, by nie stosować profilaktyki antybiotykowej. W efekcie w kolejnych latach wzrost częstości występowania IZW w tym kraju – o 0,11 przypadków na 10 mln/mies. (95% CI 0,05–0,16), co odpowiadało około 419 dodatkowym przypadkom IZW w ciągu roku (w tym 66 zgonom) – był znacznie większy niż prognozowano na podstawie trendów historycznych. Niemniej jednak określenie rzeczywistego związku przyczynowo-skutkowego okazało się niemożliwe z uwagi na brak danych mikrobiologicznych.^{59,60} Ograniczenie w wytycznych – AHA z 2007 roku oraz ESC z 2009 roku – stosowania profilaktyki antybiotykowej jedynie do grup dużego ryzyka również wiązało się ze zwiększeniem częstości występowania IZW w Stanach Zjednoczonych w latach 2003–2015 (ryzyko duże: +177% [95% CI 66–361], umiarkowane: +75% [95% CI 3–200], nieznane lub małe: bez zmian).⁶¹ Chociaż aktu-

alizacja wytycznych NICE z 2016 roku pozostawiła lekarzom w Wielkiej Brytanii więcej swobody w interpretacji zaleceń, wciąż nie przywrócono obowiązku profilaktyki antybiotykowej. W kolejnych aktualizacjach wytycznych opublikowanych przez Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme w 2018 roku położono nacisk na zindywidualizowane podejście do podejmowania decyzji odnośnie do zastosowania profilaktyki antybiotykowej, z uwagi na niejasności dotyczące korzyści i potencjalnych szkód związanych z tą interwencją.²⁵

Szczepienia

Szczepienia stanowią potencjalnie interesującą metodę eliminacji infekcji wywołanych przez najpowszechniejsze drobnoustroje. Szczepienia przeciwko *S. aureus* mogłyby mieć istotne znaczenie, lecz mimo obiecujących wyników badań przedklinicznych,^{60,62,63} badania II i III fazy przyniosły do tej pory wyniki negatywne.⁶⁴ Trwa oczekiwanie na wnioski z badania klinicznego (identyfikator ClinicalTrials.gov NCT00584454), w którym oceniono bezpieczeństwo i skuteczność nowej szczepionki przeciwko *Coxiella burnetii* (patogen odpowiedzialny za przewlekłą gorączkę Q).

Nowe strategie farmakologiczne

Powstawanie biofilmu zostało uznane za krytyczny element patofizjologii IZW.⁶⁵ Do eliminacji biofilmu konieczne jest skojarzenie penetracyjnej terapii przeciwdrobnoustrojowej oraz mechanicznego usunięcia (tzn. zabiegu chirurgicznego). Zaproponowano kilka nowych metod leczenia, spośród których największy potencjał ma prawdopodobnie terapia ukierunkowana na mechanizm sygnalizacji zagęszczenia (*quorum sensing*). Komórki po przyłączeniu się do nich bakterii wydzielają cząsteczki sygnalizujące zagęszczenie, które zmieniają ekspresję genową mikroorganizmu z postaci planktonicznej do postaci osadzonej, zapoczątkowując tworzenie biofilmu.⁶⁶ Zablokowanie tego szlaku (znane także jako wygaszanie zagęszczenia [*quorum quenching*]) może także zmniejszać ryzyko wielolekooporności. Można także wpływać na inhibitory regulatorów genowych *S. aureus*,⁶⁷ wykorzystując niewielkie cząsteczki leków,⁶⁸ wbudowane w błony peptydazy⁶⁹ lub apicydynę (metabolit grzybów).⁷⁰ Chociaż wymienione metody mogą przynieść znaczne korzyści, to droga do ich zastosowania w praktyce klinicznej pozostaje długa.

Kluczową rolę w procesie powstawania biofilmu odgrywają także płytki krwi, chociaż hamowanie ich czynności za pomocą kwasu acetylosalicylowego uznano za szkodliwe w leczeniu IZW. Mimo dowodów pochodzących z badań na modelach zwierzęcych, w których stwierdzono szybki zanik vegetacji oraz niższą częstość powikłań zatorowych, w badaniu Multicenter

Aspirin Study in Infective Endocarditis wykazano zwiększone ryzyko krwawienia oraz brak wpływu na ryzyko powikłań zatorowych.⁷¹ Zastosowanie kwasu acetylosalicylowego w inny sposób może się jednak okazać korzystne. Podczas gdy komponent kwasu acetylosalicylowego działa przede wszystkim na płytki krwi, to główny metabolit związany z kwasem salicylowym wpływa na regulację genetyczną czynników wirulencji *S. aureus*. Z uwagi na to, że fibryna i mikrozakrzepy sprzyjają interakcji adhezyjnym znajdujących się na powierzchni bakterii z białkami pozakomórkowymi nieprawidłowego lub uszkodzonego śródbłonka, można podejrzewać, że hamowanie czynności płytek krwi może być zasadne w zapobieganiu IZW.⁷² Faktycznie, badania *in vitro* sugerują wyjątkową skuteczność tej metody w zapobieganiu zakażeniom *S. aureus* oraz *Enterococcus faecalis*.⁷³ Podobne działanie obserwowano także w przypadku tikagreloru – jego działanie przeciwplateletowe obejmuje wpływ na interakcję między płytkami krwi a leukocytami, natomiast główny metabolit tego leku może mieć działanie bakteriobójcze.⁷⁴ Analiza *post hoc* badania PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes), w którym porównano stosowanie tikagreloru oraz kłopidogrelu u osób z ostrym zespołem wieńcowym, wykazała, że stosowanie tikagreloru wiązało się z niższym ryzykiem zgonu z powodu infekcji.⁷⁵ Stężenia tikagreloru niezbędne do uzyskania aktywności bakteriobójczej znacznie przekraczają wartości stwierdzane *in vivo*, co sugeruje konieczność prowadzenia dalszych badań.

Podsumowanie

Chociaż o patofizjologii IZW niewątpliwie wiemy coraz więcej, to wciąż stoimy przed wyzwaniem dotyczącym ilościowej oceny zwiększenia ryzyka związanego ze zdarzeniami indukującymi bakteriami oraz roli wzajemnych zależności między czynnikami gospodarza a czynnikami patogenu w rozwoju choroby u poszczególnych pacjentów. Co ważne, chociaż mamy do dyspozycji liczne strategie prewencyjne, badania kliniczne wskazują jedynie na zmniejszenie częstości występowania bakteriemii, lecz nie samego IZW. Wciąż pojawiają się kontrowersje dotyczące skuteczności profilaktyki antybiotykowej, lecz ilościowa ocena ryzyka związanego z poszczególnymi procedurami powinna umożliwić lekarzom skupienie się na pacjentach, którzy mogą odnieść potencjalnie największą korzyść z leczenia. Nowe obiecujące strategie oparte na hamowaniu powstawania biofilmu być może pozwolą uniknąć ryzyka związanego z opornością na leczenie przeciwdrobnoustrojowe, wciąż jednak są przedmiotem badań przedklinicznych. W 2020 roku IZW nadal stanowi istotne wyzwanie dla kardiologii oraz powiązanych specjalności i wydaje się, że taka sytuacja utrzyma się przez najbliższe lata.

INFORMACJE O ARTYKULE

Konflikt interesów: nie zgłoszono.

Powyższy tekst jest tłumaczeniem artykułu: Brubert J., Cahill T.J., Prendergast B.D.: How to prevent infective endocarditis in 2020? Practical issues. *Kardiologia Pol.* 2020; 78: 959–966; doi: 10.33963/KP.15552

Tłumaczył: lek. Kamil Polok

PIŚMIENNICTWO

- 1 Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Compare. 2017. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>. Accessed October 5, 2020.
- 2 Slipczuk L, Cocolosia JN, Davila CD i wsp. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. *PLoS One.* 2013; 8: 1–17.
- 3 Murdoch DR, Corey RG, Hoen B i wsp. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis – Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2009; 169: 463–473.
- 4 Ortega-Loubon C, Muñoz-Moreno MF, García IA i wsp. Nosocomial vs. community-acquired infective endocarditis in Spain: location, trends, clinical presentation, etiology, and survival in the 21st Century. *J Clin Med.* 2019; 8: 1755–1770.
- 5 Shah A, McAllister D, Astengo F i wsp. Incidence, outcomes and microbiology in patients with infective endocarditis. *Eur Heart J.* 2019; 40: 3325.
- 6 Hill EE, Herijgers P, Claus P i wsp. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. *Eur Heart J.* 2007; 28: 196–203.
- 7 Li JS, Sexton DJ, Mick N i wsp. Proposed modifications to the Duke Criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000; 30: 633–638.
- 8 Prendergast BD. Diagnostic criteria and problems in infective endocarditis. *Heart.* 2004; 90: 611–613.
- 9 Oberbach A, Schlichting N, Feder S i wsp. New insights into valve-related intramural and intracellular bacterial diversity in infective endocarditis. *PLoS One.* 2017; 12: e0175569.
- 10 Fowler VGJ, Miro JM, Hoen B i wsp. Staphylococcus aureus endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA.* 2003; 293: 3012–3021.
- 11 Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC i wsp. Bacteremia associated with tooth-brushing and dental extraction. *Circulation.* 2008; 117: 3118–3125.
- 12 Werdan K, Dietz S, Löffler B i wsp. Mechanisms of infective endocarditis: pathogen – host interaction and risk states. *Nat Rev Cardiol.* 2014; 11: 35–50.
- 13 Yew H Sen, Murdoch DR. Global trends in infective endocarditis epidemiology. *Curr Infect Dis Rep.* 2012; 14: 367–372.
- 14 Rajani R, Klein JL. Infective endocarditis: a contemporary update. *Clin Med.* 2020; 20: 31–35.
- 15 Donlan R, Costerton J. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev.* 2002; 15: 167–193.
- 16 Kollmann TR, Levy O, Montgomery RR i wsp. Innate immune function by toll-like receptors: distinct responses in newborns and the elderly. *Immunity.* 2012; 37: 771–783.
- 17 Calcaterra G, Crisafulli A, Guccione P i wsp. Infective endocarditis triangle. Is it the time to revisit infective endocarditis susceptibility and indications for its antibiotic prophylaxis? *Eur J Prev Cardiol.* 2019; 26: 1771–1774.
- 18 Østergaard L, Valeur N, Ihlemann N i wsp. Incidence and factors associated with infective endocarditis in patients undergoing left-sided heart valve replacement. *Eur Heart J.* 2018; 39: 2668–2675.
- 19 Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ i wsp. 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. *Eur Heart J.* 2015; 36: 3075–3123.
- 20 Nakatani S, Ohara T, Ashihara K i wsp. JCS GUIDELINES JCS 2017 guideline on prevention and treatment of infective endocarditis. *Circ J.* 2019; 83: 1767–1809.
- 21 Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS i wsp. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2015; 132: 1435–1486.
- 22 Dajani AS, Taubert KA, Wilson W i wsp. Prevention of bacterial endocarditis recommendations by the American Heart Association. *Circulation.* 1997; 96: 358–366.
- 23 Wilson W, Taubert KA, Gewitz M i wsp. Prevention of infective endocarditis guidelines from the American Heart Association. *Circulation.* 2007; 116: 1736–1754.
- 24 Thornhill MH, Jones S, Prendergast B i wsp. Quantifying infective endocarditis risk in patients with predisposing cardiac conditions. *Eur Heart J.* 2018; 39: 586–595.
- 25 NHS Education for Scotland. Antibiotic prophylaxis against infective endocarditis. Implement Advice. Dundee, Scotland: Dundee Dental Education Centre; 2018.
- 26 National Institute for Clinical Excellence (NICE). Prophylaxis against infective endocarditis. In: Prophylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures. NICE. 2008: 5. Aktualizacja 07.2016.

- 27 Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO i wsp. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. *Circulation*. 2014; 129: 2440–2492.
- 28 Moreau K, Clemeunau A, Le Moing V i wsp. Human genetic susceptibility to native valve *Staphylococcus aureus* endocarditis in patients with *S. aureus* bacteremia: genome-wide association study. *Front Microbiol*. 2018; 9: 1–11.
- 29 Weinstock M, Grimm I, Dreier J i wsp. Genetic variants in genes of the inflammatory response in association with infective endocarditis. *PLoS One*. 2014; 9: 1–9.
- 30 Giannitsioti E, Damoraki G, Rokkas C i wsp. Impact of haplotypes of TNF in the natural course of infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20: 459–464.
- 31 Roberts GJ. Dentists are innocent! „everyday” bacteremia is the real culprit: a review and assessment of the evidence that dental surgical procedures are a principal cause of bacterial endocarditis in children. *Pediatr Cardiol*. 1999; 20: 317–325.
- 32 Tubiana S, Blotière P, Hoen B i wsp. Dental procedures, antibiotic prophylaxis, and endocarditis among people with prosthetic heart valves: nationwide population based cohort and a case crossover study. *BMJ*. 2017; 358: 1–9.
- 33 Chen TT, Yeh YC, Chien KL i wsp. Risk of infective endocarditis after invasive dental treatments: case-only study. *Circulation*. 2018; 138: 356–363.
- 34 Cahill TJ, Prendergast BD. Current controversies in infective endocarditis. *F1000Res*. 2015; 4: 1–8.
- 35 Janszky I, Ahnve S, Asgeirsson H. Invasive procedures associated with the development of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71: 2744–2752.
- 36 Njoroge L, Al-Kindi S, Koromia G i wsp. Changes in the association of rising infective endocarditis with mortality in people who inject drugs. *JAMA Cardiol*. 2018; 3: 2018–2021.
- 37 Lockhart PB, Brennan MT, Thornhill MH i wsp. Poor oral hygiene as a risk factor infective endocarditis related bacteremia. *J Am Dent Assoc*. 2009; 140: 1238–1244.
- 38 Duval X, Millot S, Chirouze C i wsp. Oral streptococcal endocarditis, oral hygiene habits, and recent dental procedures: a case-control study. *Clin Infect Dis*. 2017; 64: 1678–1685.
- 39 Chen SJ, Liu CJ, Chao TF i wsp. Dental scaling and risk reduction in infective endocarditis: a nationwide population-based case-control study. *Can J Cardiol*. 2013; 29: 429–433.
- 40 Barbosa M, Prada-lópez I, Álvarez M i wsp. Post-tooth extraction bacteremia: a randomized clinical trial on the efficacy of chlorhexidine prophylaxis. *PLoS One*. 2015; 10: 1–15.
- 41 Arteagoitia I, Andre CR, Ramos E. Does chlorhexidine reduce bacteremia following tooth extraction? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018; 13: 1–18.
- 42 Butt JH, Ihlemann N, Backer O De i wsp. Long-term risk of infective endocarditis after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73: 1646–1655.
- 43 Carasso S, Amy DPB, Kusniec F i wsp. Dental screening prior to valve interventions: Should we prepare transcatheter aortic valve replacement candidates for „surgery”? *Int J Cardiol*. 2019; 294: 23–26.
- 44 Krikava I, Kolar M, Garajova B i wsp. The efficacy of a non-leaching antibacterial central venous catheter – a prospective, randomized, double-blind study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2019; 163: 1–7.
- 45 Yeung SST, Loshak HC. Coated central venous catheters coated versus uncoated: a review of comparative clinical effectiveness and safety. Ottawa, Canada: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019.
- 46 Pronovost P, Needham D, Berenholtz S i wsp. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2725–2732.
- 47 O’Neil C, Ball K, Wood H i wsp. A central line care maintenance bundle for the prevention of catheter-associated bloodstream infection in non-ICU settings. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016; 37: 692–698.
- 48 Glaser N, Jackson V, Holzmann MJ i wsp. Prosthetic valve endocarditis after surgical aortic valve replacement. *Circulation*. 2017; 136: 329–331.
- 49 Darouiche RO, Fowler VG, Adal K i wsp. Antimicrobial activity of prosthetic heart valve sewing cuffs coated with minocycline and rifampin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002; 46: 543–545.
- 50 Cimbollek M, Nies B, Wenz R. Antibiotic-impregnated heart valve sewing rings for treatment and prophylaxis of bacterial endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996; 40: 1432–1437.
- 51 Ionescu A, Payne N, Fraser AG i wsp. Incidence of embolism and paravalvar leak after St Jude Silzone valve implantation: experience from the Cardiff Embolic Risk Factor Study. *Heart*. 2003; 89: 1055–1061.
- 52 Bouten CVC, Smits AIPM, Baaijens FPT. Can we grow valves inside the heart? Perspective on material-based in situ heart valve tissue engineering. *Front Cardiovasc Med*. 2018; 5: 1–10.
- 53 Serruys PW, Miyazaki Y, Katsikis A i wsp. Restorative valve therapy by endogenous tissue restoration: tomorrow’s world? Reflection on the EuroPCR 2017 session on endogenous tissue restoration. *EuroIntervention*. 2017; 13: AA68-AA77.
- 54 Gleva MJ, Poole JE. Prevention of cardiac implantable electronic device infections: Update and evaluation of the potential role for capsulectomy or the antibiotic pouch. *J Atr Fibrillation*. 2017; 9: 3–8.
- 55 Mittal S, Wilkoff BL, Kennergren C i wsp. The World-wide Randomized Antibiotic Envelope Infection Prevention (WRAP-IT) trial: long-term follow-up. *Hear Rhythm*. 2020; 17: 1115–1122.
- 56 Cahill TJ, Harrison JL, Jewell P i wsp. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2017; 103: 937–944.
- 57 Thornhill MH, Dayer MJ, Prendergast B i wsp. Incidence and nature of adverse reactions to antibiotics used as endocarditis prophylaxis. *J Antimicrob Chemother*. 2015; 70: 2382–2388.
- 58 Franklin M, Wailoo A, Dayer MJ i wsp. The cost-effectiveness of antibiotic prophylaxis for patients at risk of infective endocarditis. *Circulation*. 2016; 134: 1568–1578.
- 59 Dayer MJ, Jones S, Prendergast B i wsp. Incidence of infective endocarditis in England, 2000–13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet*. 2015; 385: 1219–1228.
- 60 Avakh P, Mahdavi M, Hossein M i wsp. Microbial pathogenesis recombinant staphylococcal antigen-F (r-ScaF), a novel vaccine candidate against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infection: potency and efficacy studies. *Microb Pathog*. 2019; 127: 159–165.
- 61 Thornhill MH, Gibson TB, Cutler E i wsp. Antibiotic prophylaxis and incidence of endocarditis before and after the 2007 AHA recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72: 2443–2454.
- 62 Bagnoli F, Rita M, Soldaini E i wsp. Vaccine composition formulated with a novel TLR7-dependent adjuvant induces high and broad protection against *Staphylococcus aureus*. *PNAS*. 2015; 112: 3680–3685.
- 63 Deng J, Wang X, Zhang B i wsp. Broad and effective protection against *Staphylococcus aureus* is elicited by a multivalent vaccine formulated with novel antigens. *MSphere*. 2019; 4: 1–14.
- 64 Fowler VG, Allen KB, Moreira ED i wsp. Effect of an investigational vaccine for preventing *Staphylococcus aureus* infections after cardiothoracic surgery. *JAMA*. 2013; 309: 1368–1378.
- 65 Elgharably H, Hussain ST, Shrestha NK. Current hypotheses in cardiac surgery: biofilm in infective endocarditis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2016; 28: 56–59.
- 66 Shahid A, Rasool M, Akhter N i wsp. Innovative strategies for the control of biofilm formation in clinical settings. In: Dincer S, Özdenefe MS, Arkut A, eds. *Bacterial Biofilms*. IntechOpen, 2019.
- 67 Tan L, Li SR, Jiang B i wsp. Therapeutic targeting of the *Staphylococcus aureus* accessory gene regulator (agr) system. *Front Microbiol*. 2018; 9: 1–11.
- 68 Bezar IF, Mashruwala AA, Boyd JM i wsp. Drug-like fragments inhibit agr-mediated virulence expression in *Staphylococcus aureus*. *Sci Rep*. 2019; 9: 1–14.
- 69 Cosgriff CJ, White CR, Teoh WP i wsp. Control of *Staphylococcus aureus* quorum sensing by a membrane-embedded peptidase. *Infect Immun*. 2019; 87: 1–19.
- 70 Parlet CP, Kavanaugh JS, Crosby HA i wsp. Apicidin attenuates MRSA virulence through quorum-sensing inhibition and enhanced host defense. *Cell Rep*. 2019; 27: 187–198.e6.
- 71 Chan KL, Dumesnil JG, Cujec B i wsp. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42: 775–780.
- 72 Hannachi N, Habib G, Camoin-Jau L. Aspirin effect on *Staphylococcus aureus* – platelet interactions during infectious endocarditis. *Front Med*. 2019; 6: 1–12.
- 73 Hannachi N, Baudoin JP, Prasanth A i wsp. The distinct effects of aspirin on platelet aggregation induced by infectious bacteria. *Platelets*. 2019; 1–11.
- 74 Lancellotti P, Musumeci L, Jacques N i wsp. Antibacterial activity of ticagrelor in conventional antiplatelet dosages against antibiotic-resistant gram-positive bacteria. *JAMA Cardiol*. 2019; 4: 596–599.
- 75 Storey RF, James SK, Siegbahn A i wsp. Lower mortality following pulmonary adverse events and sepsis with ticagrelor compared to clopidogrel in the PLATO study. *Platelets*. 2014; 25: 517–525.