

Infekční endokarditida v roce 2018

Radek Pelouch

I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařská fakulta UK v Hradci Králové

Infekční endokarditida (IE) je závažné onemocnění, jehož incidence v čase pravděpodobně mírně narůstá a mortalita zůstává vysoká. Významně se změnila základní charakteristiky IE. Pacienti jsou dnes starší a častěji polymorbidní. Zvyšuje se podíl IE získaných v souvislosti s poskytovanou zdravotní péčí. Nejčastějším etiologickým agens jsou stafylokoky, především *Staphylococcus aureus*. Hemokultivační a echokardiografické vyšetření jsou základními kameny diagnostiky IE. Především v přítomnosti intrakardiálně uložených cizích materiálů (chlopenní protézy, elektrody kardiostimulátorů) se stále častěji uplatňují i jiná vyšetření (CT, nukleární metody). Pokud jsou hemokultury negativní, je vhodné doplnit některá serologická vyšetření. Přínosné může být vyšetření pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) z operačně získaného materiálu. Základem léčby je dlouhodobé podávání antibiotik a až polovina pacientů je v akutní fázi onemocnění operována. Vzhledem k nedostatku dat založených na důkazech zůstává v léčbě IE mnoho otázek nezodpovězených (kombinace antibiotik, délka léčby, přechod na perorální antibiotika, domácí parenterální léčba, načasování kardiokirurgického výkonu). Pacienti s IE vyžadují komplexní péči. Je při ní nezbytná mezioborová spolupráce, která může zlepšit jejich prognózu.

Klíčová slova: infekční endokarditida, diagnostika, léčba, prevence.

Infective endocarditis in 2018

Infective endocarditis (IE) remains a serious illness. The incidence is rising slowly, the mortality has not improved and approaches 30%. The main characteristics of the disease have changed significantly. The patients are older, frailer, and with increasing comorbidities. The proportion of health care associated with IE has been increasing, too. Staphylococci have become the predominant causative organisms, particularly *Staphylococcus aureus*. Blood cultures and echocardiography are still the cornerstones in the diagnosis of IE. Especially in patients with suspected prosthetic valve endocarditis and cardiac device infections additional methods have proved to be useful (cardiac CT, nuclear imaging). In blood culture-negative cases some of the serological assays are recommended. Molecular methods (polymerase chain reaction /PCR/) may be beneficial particularly in valvular biopsies. Long-term antibiotic treatment is the mainstay of IE treatment; nevertheless, surgery is indicated in approximately half of the cases. Unfortunately, there is a lack of evidence-based data and many questions remain to be resolved (antibiotic protocols, duration of treatment, switch to oral antibiotics, outpatient parenteral antibiotic therapy, timing of surgery). Because of the complexity of IE, a multidisciplinary approach can improve the prognosis of IE patients.

Key words: infective endocarditis, diagnostics, treatment, prevention.

Epidemiologie

Infekční endokarditida (IE) je nepříliš časté, ale závažné onemocnění. Incidence se pohybuje mezi 3–10 případy na 100 tis. obyvatel/rok a pravděpodobně v čase mírně narůstá (1). Postupně se snižuje podíl mladých pacientů a výskyt IE významně stoupá s věkem. Podle dánské studie publikované v roce 2016 klesla

mezi obdobími 1994–1996 a 2009–2011 incidence IE ve věkové skupině 30–39 let z 3,2 na 2,2 případů na 100 tis. obyvatel/rok, zatímco ve věkových skupinách 60–69 let resp. 80 let a více došlo k vzestupu z 8,4 na 15,5 resp. z 10,4 na 35,2 případů (2). Průměrný věk pacientů s IE se dnes pohybuje mezi 55–69 roky a přibližně ve 2/3 případů onemocní muži.

V posledních desetiletích došlo k významným změnám v základních charakteristikách onemocnění a také v rizikových faktorech pro vznik IE. Díky úbytku revmatické horečky v moderní společnosti a zvyšujícímu se průměrnému věku obyvatelstva se místo porevmatických chlopenních vad do popředí dostaly vady degenerativní. Významně se zvyšuje počet one-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Radek Pelouch, pelouch@centrum.cz

I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové
a Lékařská fakulta UK v Hradci Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2018; 17(2): 75–81

mocnění vzniklých v souvislosti s poskytovanou zdravotní péčí (Health care associated IE) (3). Snižuje se podíl IE postihující nativní chlopně (native valve infective endocarditis, NVE) a narůstá počet onemocnění postihujících chlopnenní náhrady (prosthetic valve infective endocarditis, PVE) a intrakardiálně uložené přístroje (cardiac implantable electronic device (CIED) infections). Dalšími rizikovými skupinami jsou pacienti s vrozenými srdečními vadami a uživatelé intravenózních (i.v.) drog. Rizikovými faktory pro vznik a pro nepříznivý průběh onemocnění jsou diabetes mellitus, nádorová onemocnění, hemodialyzační léčba nebo imunosuprese včetně onemocnění HIV (4, 5). Průměrný pacient s IE je dnes starší a významně fragilnější, než tomu bylo ještě ke konci 20. století.

Mění se také spektrum mikrobů, které IE vyvolávají. Nejčastějšími původci jsou dnes stafylokoky (až 50%). *Staphylococcus aureus* (StA) je příčinou 25–37 % onemocnění (1, 4, 6). V souvislosti s poskytovanou zdravotní péčí a používáním cizími materiály narůstá podíl meticilin-rezistentních kmenů StA (MRSA, až 17 % všech IE (4)) a koaguláza negativních stafylokoků (CoNS, cca 15%). Streptokoky jsou příčinou přibližně 25–35 % IE, enterokoky 10–15 %, ostatní bakterie cca 7–15 % a mykotické IE tvoří asi 2 % případů (3, 4).

V důsledku uvedených skutečností (narůstající věk, polymorbidita, komplexnost onemocnění, podíl mikrobů s častěji závažnějším průběhem, IE postihující cizí materiály) zůstává mortalita IE vysoká a příliš se v čase nemění. Nemocniční mortalita je uváděna nejčastěji kolem 20 % (1, 4, 7, 8, 9, 10), 90denní 24–26 % (3, 4) a 180denní mortalita 29 % (4).

Infekční endokarditida asociovaná se zdravotní péčí

Jak již bylo uvedeno, významně narůstá počet případů IE asociovaných s poskytovanou zdravotní péčí, které dnes tvoří více než 25 % všech IE (1, 11). Kromě nozokomiálně získaných IE sem řadíme také onemocnění vznikající v důsledku předchozí poskytnuté léčby, přítomnosti trvale implantovaných cizích materiálů, dlouhodobě zavedených cévních vstupů apod. (12). Tito pacienti zpravidla mají další závažná, život limitující onemocnění a nemocniční mortalita je tak vyšší než u ostatní populace s IE (11). Asi 1/3 případů je způsobena StA, který je také ne-

závislým rizikovým faktorem úmrtí (13). Prevencí vzniku IE je především bezvýhradné dodržování aseptického přístupu u všech výkonů (1). I přes slibné laboratorní výsledky dosud nebyla prokázána klinická účinnost použití nových materiálů na snížení incidence bakteriémie (např. dlouhodobě působící baktericidní potah katétrů) (1, 14) ani účinnost vakcinace cílené na některé bakteriální komponenty (1, 15, 16).

Relativně novou skupinou jsou pacienti s IE postihující katetrizačně implantované náhrady aortální chlopně (TAVI). Jde o specifickou populaci s mediánem věku 80 let a závažnými komorbiditami. Informace jsou zatím omezené a dlouhodobá data chybí. Incidence IE se pohybuje mezi 0,7–1,8 % pacientů/rok. Nejčastějšími původci jsou stafylokoky a enterokoky (1, 17, 18, 19). U těchto pacientů již v minulosti byla chirurgická náhrada Ao chlopně kontraindikována, a proto také léčba IE je zpravidla vedena konzervativně. Prognóza je závažná, nemocniční mortalita byla v dosud největší publikované studii 36 % a dvouletá mortalita 67 % (19). Podle některých dat lze předpokládat, že incidence IE může být u pacientů s TAVI vyšší než u pacientů s chirurgicky implantovanou chlopnenní náhradou v aortální pozici (1, 17, 18, 20).

Další specifickou skupinou jsou pacienti s infekcemi intrakardiálních implantabilních elektronických zařízení (cardiac implantable electronic device, CIED). Patří sem především infekce trvalých kardiostimulátorů, implantabilních kardiovertorů/defibrilátorů (ICD) nebo dlouhodobých oběhových podpor (ventricular assist devices). Četnost těchto infekcí v posledních dvou desetiletích výrazně narůstá (21, 22). Původcem jsou v naprosté většině stafylokoky (60–80 %), často CoNS, dále pak enterokoky, *Propionibacterium spp.*, *Corynebacterium spp.*, gramnegativní bakterie a kvasinky (21, 22). Prakticky vždy je nutná extrakce celého systému a dlouhodobá ATB léčba.

Prevence infekční endokarditidy

Přibližně před deseti lety došlo na základě doporučení evropských a amerických odborných kardiologických společností k zásadním změnám v antibiotické (ATB) profylaxi IE. Ta je v současnosti doporučována pouze pacientům v nejvyšším riziku vzniku a nepříznivého průběhu IE, podstupujícím vybrané stomatologické výkony (23) (tabulky 1 a 2). Ještě dále zašla

britská guidelines, která ATB profylaxi zrušila úplně (24). Od zavedení těchto nových postupů do praxe bylo publikováno několik evropských i amerických studií, které zkoumaly jejich vliv na vývoj incidence IE. Ve všech případech šlo o studie observační, retrospektivní, zpravidla založené na datech získaných z národních registrů nebo registrů pojišťoven. Prospektivní data chybí. Výsledky těchto studií nejsou konzistentní. Většina z nich nenalezla signifikantní zvýšení incidence IE a to ani IE způsobených streptokoky (3, 5, 9, 25, 26, 27, 28, 29). K jinému závěru dospěla velká britská studie zkoumající data z let 2000–2013 (26). Autoři pozorovali významný pokles spotřeby ATB v profylaxi IE a také nárůst incidence IE po uvedení nových doporučení do praxe. Nepodařilo se jim ale jednoznačně prokázat jasnou kauzální souvislost a byly popsány i jiné možné ovlivňující faktory. Je nutno vzít v úvahu fakt, že ve Velké Británii, na rozdíl od ostatních států, není ATB profylaxe doporučena vůbec. V roce 2017 byla publikována studie holandských autorů (10), kteří na základě analýzy dat z databáze národní zdravotní pojišťovny také došli k závěru, že se incidence IE signifikantně zvýšila (z 3,02 v roce 2005 na 6,29 případů/100 000/rok v roce 2011, $p < 0,001$) a že došlo i k významnému nárůstu streptokokových IE. Navýšení bylo skokové, v časové návaznosti na zavedení nových doporučení a mimo očekávatelný trend. Podrobnější klinická data o vlivu této skutečnosti na prognózu pacientů však chybí. Otázka možného negativního vlivu nových doporučení na incidenci a klinický průběh IE prozatím zůstává nedořešená.

Racionalitu podávání ATB profylaxe u nejvíce rizikových pacientů tak, jak je definují současné evropské doporučení (23) (tabulka 1), podporují výsledky dánské studie publikované na konci roku 2017 (30). Autoři na velkém souboru prokázali, že pacienti s chlopnenní náhradou, stejně jako pacienti, kteří již v minulosti IE prodělali, měli ve srovnání s kontrolní populací signifikantně vyšší riziko vzniku IE. U pacientů s cyanotickými vrozenými srdečními vadami tento rozdíl pozorován nebyl.

Diagnostika

Včasně rozpoznání IE je pro prognózu pacientů zásadní (1, 31, 32), může však být v úvodu obtížné. Základním předpokladem úspěchu vždy zůstane správná klinická rozvaha. Přibližně

Tab. 1. Srdeční onemocnění, u kterých je indikována antibiotická profylaxe infekční endokarditidy (upraveno dle doporučení Evropské kardiologické společnosti (23))

1. Přítomnost jakékoliv chlopenní náhrady (včetně katetrizačně implantované) nebo umělého materiálu použitého k plastice chlopně
2. V minulosti prodělaná infekční endokarditida
3. Vrozené srdeční vady (VSV)
■ jakákoliv cyanotická VSV
■ prvních šest měsíců po úplné operační nebo katetrizační korekci s užitím umělých materiálů
■ celoživotně po částečné korekci s reziduálním zkratem nebo chlopenní regurgitací

Tab. 2. Výkony, při kterých je indikována antibiotická profylaxe infekční endokarditidy (upraveno dle doporučení Evropské kardiologické společnosti (23))

Stomatologický výkon	Výkon na dásních Výkon v oblasti zubního apexu Výkon spojený s perforací sliznice ústní dutiny
----------------------	--

Tab. 3. Vyšetření vzácných příčin IE u pacienta s negativní hemokultivací (upraveno dle doporučení Evropské kardiologické společnosti (23))

Patogen	Diagnostické výkony
<i>Brucella spp.</i>	Hemokultury, serologie, kultivace, imunohistologie a PCR operačně odebraného materiálu
<i>Coxiella burnetii</i>	Serologie (IgG fáze I > 1:800), kultivace tkáně, imunohistologie a PCR operačně odebraného materiálu
<i>Bartonella spp.</i>	Hemokultury, serologie, kultivace, imunohistologie a PCR operačně odebraného materiálu
<i>Tropheryma whippelii</i>	Histologie a PCR operačně odebraného materiálu
<i>Mycoplasma spp.</i>	Serologie, kultivace, imunohistologie a PCR operačně odebraného materiálu
<i>Legionella spp.</i>	Hemokultury, serologie, kultivace, imunohistologie a PCR operačně odebraného materiálu
Houby	Hemokultury, serologie a PCR operačně odebraného materiálu

Tab. 4. Indikace ke kardiochirurgickému výkonu u pacientů s infekční endokarditidou (upraveno dle doporučení Evropské kardiologické společnosti (23))

Progredující, konzervativní léčbou neovladatelné srdeční selhání
■ Akutní chlopenní regurgitace
■ Hemodynamicky významná píštěl
■ Obstrukce chlopně vegetací
Progredující infekce při správně vedené antibiotické léčbě
■ Lokální progres s rozvojem anatomické komplikace (absces, píštěl, dehiscence protézy)
■ Trvající horečky nebo pozitivní hemokultury i po více než 1–2 týdenní ATB léčbě
■ IE způsobená mikrobem s predikovatelnou špatnou odpovědí na ATB léčbu
Prevence embolizací
■ Opakované embolizace po 1–2týdenní adekvátní ATB léčbě
■ Stopkatá hypermobilní vegetace
■ Velké vegetace s průměrem nad 10–15 mm
Časná protézová endokarditida

polovina pacientů s IE je do nemocnice přijata pod jinou diagnózou, což pro ně může znamenat až dvojnásobné riziko nepříznivého průběhu (6). Stanovení diagnózy IE je založeno na průkazu etiologického agens a na nálezů postižení srdečních struktur pomocí zobrazovacích metod, především echokardiograficky.

Mikrobiologické a laboratorní vyšetření v diagnostice infekční endokarditidy

Základní metodou je **hemokultivace**. Hemokultury je třeba odebírat co nejdříve a opakovaně, vždy na aerobní i anaerobní kultivaci. Mikrobiologická laboratoř by měla být již v úvodu informována o klinickém podezření na

IE a v případě negativního nálezu ve standardní době (5–6 dnů) by měla být kultivace prodloužena, event. by měly být použity obohacené půdy k průkazu kultivačně náročných mikroorganismů (21). Důležité je kvantitativní stanovení citlivosti mikroba na testovaná ATB. Lze stanovit minimální inhibiční koncentraci (MIC), tj. nejnižší koncentraci ATB, která je schopna zastavit růst bakterií, a minimální baktericidní koncentraci (MBC), tj. nejvyšší koncentraci ATB, která je schopna vyšetřovaný kmen bakterií usmrtit. Zcela zásadní je odebírat hemokultury ještě před prvním podáním ATB, neboť předchozí ATB léčba je nejčastější příčinou negativních nálezů. Je-li mikroorganismus identifikován, je doporučeno opakovat odběr hemokultur za 48–72 hodin po

zahájení adekvátní ATB léčby (23). Přetrvávající pozitivita může znamenat nedostatečnou kontrolu infekce a je nezávislým rizikovým faktorem hospitalizační mortality na IE (34).

V 10–30 % případů IE jsou výsledky hemokultivace negativní (blood culture negative endocarditis, **BCNE**) (1). Onemocnění může být u těchto pacientů způsobeno houbami nebo kultivačně náročnými bakteriemi, především obligatorně intracelulárními. Podle lokální epidemiologické situace je v těchto případech doporučeno provést některá serologická vyšetření a vyšetření pomocí polymerázové řetězové reakce (polymerase chain reaction, PCR) (23) (tabulka 3). Systematickým používáním těchto metod je možno stanovit agens až u 78 % pacientů s BCNE (35).

Užitečné je především vyšetření peroperačně získaného materiálu pomocí **PCR** zaměřených na konkrétní mikroorganismy. Tato cílená vyšetření mají vyšší senzitivitu než použití „broad range“ PCR metod (21). Vyšetření infikované tkáně má větší výtěžnost než PCR vyšetření z krve (35). Např. použití PCR specifické pro *Bartonella* species (spp.) má při vyšetření z tkáně chlopně senzitivitu blízkou 92 %, vyšetření ze séra pouze 36 % a z plné krve 33 % (21, 36). Pomocí PCR můžeme z tkáně prokázat také *Coxiella burnetii*, *Brucella spp.*, *Legionella spp.*, *Mycoplasma spp.* nebo *Tropheryma whippelii* (21). Až u 40 % pacientů lze z materiálu prokázat DNA mikroorganismů pro IE běžných, které se díky předchozí ATB léčbě nepodařilo vykultivovat z krve (35). Nálezy z vyšetření pomocí molekulárních metod je ale třeba hodnotit velmi obezřetně. Nejčastějšími důvody falešně pozitivních nálezů jsou detekce neživých organismů nesouvisejících se současným onemocněním a kontaminace během odběru vzorku (21). Bakteriální DNA byla z chlopně prokázána až sedm let po klinicky úspěšné léčbě IE (21). Event. průkaz DNA z chlopně na konci nebo i po ukončení ATB léčby tak nelze jednoduše interpretovat jako selhání léčby. Je nutné tyto nálezy hodnotit v souvislosti s klinickým stavem pacienta a s výsledky dalších vyšetření.

Serologické testy jsou založené na průkazu specifických protilátek v séru a také mohou být užitečné v diagnostice BCNE. Obecně je pro průkaz infekce patognomický buď velmi vysoký titr protilátek v jednorázovém odběru, nebo průkaz alespoň čtyřnásobného vzestupu titru v kontrolním odběru provedeném po 2–4

týdnech (21). Nevýhodou serologických testů je pomalá dynamika. Problémem může být také nekompatibilita používaných setů nebo možná zkřížená reakce mezi mikroorganismy, především v případě nízkých titrů protilátek. U BCNE je vhodné provést serologická vyšetření zaměřená na *Coxiella burnetii*, *Bartonella spp.*, *Brucella spp.*, *Chlamydia spp.*, *Legionella spp.* a *Mycoplasma spp.* Pro IE způsobenou *Coxiella burnetii* je typický průkaz protilátek proti antigenu fáze 1 v titru IgG \geq 800 nebo titr IgA \geq 100, hodnoty IgM jsou zpravidla nízké. Pro IE způsobenou *Bartonella spp.* má titr protilátek >800 až 95% pozitivní prediktivní hodnotu, ale nižší hodnota IE nevyklučuje (36). Pomocí kontrolních serologických vyšetření v čase lze také monitorovat úspěšnost léčby (21, 37).

Pokud nebyl ani výše uvedenými metodami identifikován původce IE, je nezbytné pátrat i po jiné než infekční příčině onemocnění. Především je třeba vyloučit systémová zánětlivá onemocnění nebo malignitu.

Prozatím nebyl prokázán přínos **dalších laboratorních vyšetření v diagnostice IE**. Zvýšené hodnoty C-reaktivního proteinu (CRP) a prokalcitoninu (PCT) jsou u IE pravidlem, stejně jako u jiných bakteriálních infekcí, a nelze je použít jako specifický nálezy pro IE (38, 39). Byly studovány mnohé další laboratorní markery, z nichž některé vykazují nadějně výsledky (N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) samostatně nebo v kombinaci s cystatinem C, lipopolysaccharide-binding protein (LBP), tropoiny, S100 calcium binding protein A11 (S100A11), Aquaporin-9 (AQP9), některé adhezivní molekuly (E-selectin, VCAM-1), Interleukin-6 (IL-6)). U všech je nutné vyčkat na závěry dalšího výzkumu (39).

Zobrazovací metody

Základní zobrazovací metodou zůstává **echokardiografie**, která je rychlá, dostupná a ve většině případů diagnostická. Téměř vždy je nutné doplnit jícnové ultrazvukové vyšetření (TEE), které je jednoznačně indikováno při špatné vyšetřitelnosti, při negativním nálezu na transtorakální echokardiografii (TTE) u pacienta s vyšší klinickou pravděpodobností IE, v přítomnosti chlopenní náhrady a elektrod kardiostimulátoru (KS) nebo implantabilního kardioverteru/defibrilátoru (ICD), také při podezření na lokální komplikaci IE. U nativních chlopní má TEE v detekci vegetací senzitivitu 90–100% a specifitu cca

90% (1). U PVE je však senzitivita významně nižší (1, 40). Často je obtížné odlišit malé vegetace nebo nevýrazné známky infekce od pooperačních změn (1). Použití trojrozměrné **(3D) jícnové echokardiografie** a multiplanárního zobrazení může výrazně zlepšit reálné zobrazení srdečních struktur a může tak být přínosné pro podrobné posouzení vegetace (velikost, morfologie, emboligenní potenciál), perivalvulárního šíření infekce, dehiscence chlopenní protězy nebo perforace cípu chlopně. Může být užitečné při plánování další léčby, především chirurgického výkonu (41, 42).

Až u 30% pacientů, především v přítomnosti chlopenních náhrad nebo stimulačních elektrod, však echokardiografie nevede k jednoznačnému závěru (1, 43). V těchto případech mohou být přínosné některé novější zobrazovací metody. **Multidetektorová výpočetní tomografie (Multislice computed tomography (MSCT))** je v hodnocení perivalvulární anatomie a komplikací (paravalvulární absces, pseudoaneuryzma, píštěl) obdobně diagnosticky přesná jako TEE (1, 44, 45). MSCT může také podat cenné informace o anatomii aortální chlopně, velikosti kořene aorty a ascendentní aorty nebo o přítomnosti a rozsahu kalcifikací. Současně provedená CT angiografie může u některých pacientů vyloučit významné koronární postižení (1). Na základě provedených studií byl nálezy paravalvulárních lezí při MSCT zařazen mezi velká diagnostická kritéria IE (23).

Po zavedení hybridních přístrojů do praxe se v diagnostice IE významněji uplatňují také **nukleární molekulární zobrazovací techniky**, především jednofotonová emisní výpočetní tomografie (SPECT)/CT se značenými autologními leukocyty a pozitronová emisní tomografie s použitím 18fluorodeoxyglukózy (18F-FDG PET)/CT. Kombinace CT a metabolického zobrazení pomáhá detekovat ložiska zánětu a představuje slibnou metodu především u pacientů s chlopenními náhradami a stimulačními systémy (1). Použití u pacientů se suspektní PVE významně zvyšuje senzitivitu modifikovaných Duke kritérií ze 70% na 95% (46), resp. z 51% na 91% (47) a významně tak redukuje počet pacientů s konečnou diagnózou „možná IE“ z 56% na 32% (46) resp. až o 90% (47). V hodnocení 18F-FDG PET/CT nálezu musíme být obezřetní u pacientů časně po kardiokirurgickém výkonu (tři měsíce), kdy může docházet k vychytávání 18F-FDG

v rámci „hojení“ (48). SPECT/CT a 18F-FDG PET/CT nálezy patognomické pro IE byly zařazeny mezi velká diagnostická kritéria (23). MSCT i nukleární zobrazovací techniky jsou také vhodnou metodou pro detekci emboligenních ložisek a abscesů v mozku, v plicním parenchymu (pravostranná IE) a v břišní dutině. Mezi nevýhody nukleárních zobrazovacích metod patří, kromě již zmíněné omezené schopnosti odlišit od sebe infekci, sterilní zánět nebo event. i malignitu, především obecně horší dostupnost a cena.

Magnetická rezonance (MR) je v diagnostice postižení CNS u pacientů s IE přesnější než CT. Pokud je MR mozku prováděna u pacientů s IE rutinně, emboligenní ložiska můžeme nalézt až u 50–80% pacientů (49). Nález klinicky nemyšlených ložisek v CNS tak může být pomocníkem při stanovení diagnózy IE a byl přidán k malým diagnostickým kritériím (23).

Léčba

IE je komplexní onemocnění a péče o pacienty s IE se účastní odborníci mnoha oborů. Současná doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro léčbu IE (23) zdůrazňují význam tzv. **IE týmu (The „Endocarditis Team“)** a **center pro léčbu IE**. V těchto centrech by měli být hospitalizováni všichni pacienti s komplikovanou IE (srdeční selhání, intrakardiální absces, embolizace, neurologické komplikace, vrozené srdeční vady atd.). Mimo centra mohou být léčeni pacienti s nekomplikovanou IE. I v těchto případech je nezbytná komunikace mezi oběma zdravotními zařízeními a také možnost event. externího konziliárního vyšetření pacienta v centru. Zavedení IE týmu (kardiolog, kardiokirurg, mikrobiolog, infektolog, radiolog a další) dle některých studií snižuje mortalitu pacientů s IE – hospitalizační z 28% na 13%, $p=0,02$, roční z 18,5% na 8,2% a tříletou z 34% na 16%, $p=0,0007$ (33, 50, 51).

Základem léčby IE je eradikace mikrobů pomocí ATB. U velké části pacientů však není tato konzervativní léčba dostačující a až polovina pacientů s IE je již v akutní fázi onemocnění indikována k operačnímu řešení (52, 53, 54, 55).

Antibiotická léčba

V ideálním případě je ATB léčba vedena cíleně na základě pozitivních výsledků hemokultivací a ověření citlivosti (MIC). Základem léčby jsou intravenózní baktericidní ATB, především

stěnová – nejčastěji β -laktámy (peniciliny, cefalosporiny, karbapenemy) nebo glykopeptidy (vankomycin). Tato ATB se často kombinují s aminoglykosidy (v našich podmínkách nejčastěji gentamicin), které s nimi mohou mít synergický účinek a mohou lépe pronikat do vegetací. ATB léčbu významně komplikuje narůstající tolerance a rezistence mikrobu k ATB. Tolerantní mikrobi jsou sice účinkem ATB inhibováni v růstu, baktericidní účinek je však u nich výrazně omezen. Ukončení ATB terapie pak může vést k reaktivaci infekce a následně k relapsu onemocnění. Základní ATB schémata pro jednotlivá etiologická agens jsou uvedena v platných doporučeních ESC (23), která převzala také Česká kardiologická společnost. Dávky ATB jsou u IE obecně vyšší než u běžných infekcí a také doba terapie je delší (u NVE zpravidla 4–6 týdnů, u PVE 6–8 týdnů). Delší léčba je nutná také u pacientů s intrakardiálním abscesem nebo metastatickými ložisky infekce. Léčba IE musí být přísně individuální, upravena „na míru“ konkrétnímu pacientovi (rezistence mikroba k ATB, komplikace IE, renální nebo jaterní insuficience, alergie atd.). Důležitá je spolupráce s mikrobiologem.

Existuje jen velmi málo randomizovaných studií týkajících se léčby IE a většina doporučených ATB schémat je založena na nízkém stupni evidence (12). Někteří autoři tak doporučují ponechat více zodpovědnosti na jednotlivých IE centrech a IE týmech, které by mohly na základě nejen obecně dostupných dat, ale také podle vlastních zkušeností, konkrétního pacienta a místní epidemiologické situace zvolit individuální ATB terapii (12). Tento postup podporují výsledky některých prací, které ukazují, že mortalita může být více závislá na těsné spolupráci IE týmu než na prostém dodržování platných guidelines (56, 57). Platí to nejen pro volbu ATB kombinace, ale také pro délku léčby, která je v mnoha případech sporná (chlopenní náhrady, abscesy, rozsáhlá poškození kontraindikovaná k operačnímu řešení atd.). I zde může být rozhodující konkrétní zkušenost v daném centru (12).

Obtížným úkolem je optimalizace poměru efektivity a bezpečnosti ATB léčby. Je zřejmé, že množství komplikací narůstá s délkou léčby a s toxicitou podávaných antibiotik. Již v současných doporučeních ESC (23) je zřetelná snaha o zkrácení délky ATB léčby v situacích, kdy existují data dokládající dostatečnou účinnost takového postupu. Např. u nekomplikovaných

IE způsobených dobře citlivými streptokoky je doporučena kombinace penicilinu nebo ceftriaxonu s aminoglykosidem po dobu dvou týdnů (23, 58). Podobně u nekomplikovaných pravostranných IE způsobených dobře citlivým StA je možná dvoutýdenní léčba oxacilinem v monoterapii nebo event. v kombinaci s aminoglykosidem (23, 59).

Objevují se data zpochybňující smysluplnost podávání aminoglykosidů v léčbě IE způsobené gram pozitivními bakteriemi. Důvodem je nejasná účinnost při významném riziku toxicity. Příkladem mohou být enterokoky, u kterých je pozorován zřetelný nárůst rezistence k aminoglykosidům. Jedním z doporučených schémat pro léčbu NVE způsobených *Enterococcus faecalis* je tak kombinace ampicilin + ceftriaxon. Obdobně je nyní pro léčbu NVE způsobených citlivým StA doporučena monoterapie oxacilinem (1, 23, 60, 61).

Protrahovaná léčba IE i.v. antibiotiky za hospitalizace přináší významnou zátěž pro zdravotní systém i pro pacienty. Zajímavou alternativou ke standardnímu režimu může být přechod na perorální (PO) léčbu po počáteční stabilizaci i.v. ATB. Tato strategie může přinést řadu výhod (snížení rizik spojených s i.v. vstupem, zkrácení doby hospitalizace a s tím spojená redukce nákladů). Nezanedbatelné je také snížení psychické zátěže spojené s dlouhodobou hospitalizací, stejně jako snížení rizik plynoucích z dlouhodobého omezení mobility u starších a polymorbidních pacientů. Tato léčebná strategie se zdá být podle některých prací bezpečná a účinná (12, 62, 63). Podmínkou je pečlivý výběr pacienta (nekomplikovaný průběh, dobrá reakce na léčbu, spolupracující pacient) a správně zvolený druh a dávka ATB. Nezbytná je dobrá spolupráce s mikrobiologem. V současné době probíhá dánská randomizovaná studie zkoumající tento léčebný režim v léčbě nekomplikovaných stafylokokových, streptokokových a enterokokových IE. Porovnává 4–6týdenní i.v. ATB léčbu proti režimu s přechodem na PO terapii po počáteční minimálně 10denní i.v. léčbě (62).

Další možností zkrácení doby hospitalizace je ambulantní parenterální ATB léčba (outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT)). I zde je podmínkou výběr stabilních a nekomplikovaných případů. Zpravidla předchází přibližně dvoutýdenní léčba v nemocnici. I tento léčebný režim se zdá být u vhodně vybraných pacientů bez-

pečný a účinný. Nutným předpokladem je dobrá organizace péče (zajištění aplikace ATB, event. péče o dlouhodobý i.v. vstup, zajištění klinických a laboratorních kontrol atd.) (62). Aplikace ATB může probíhat ambulantně ve zdravotnickém zařízení nebo v domácím prostředí (64).

Chirurgická léčba

Chirurgická léčba je nedílnou součástí péče o pacienty s IE. V současnosti je v akutní fázi operováno 50–60 % pacientů (52–55) a šestiměsíční přežití může dosahovat až 80 % (54, 55). Nejčastější indikace jsou uvedeny v doporučeních ESC (23) a jsou shrnuty v tabulce 4. Zdaleka ne všichni pacienti, kteří uvedená indikační kritéria splňují, jsou ale v reálném životě operováni. Důvodem je nejčastěji závažný stav pacienta a očekávaná špatná prognóza bez ohledu na charakter poskytnuté léčby. Dalšími důvody jsou oběhová nestabilita, cévní mozková příhoda, těžká sepse/septický šok nebo individuální rozhodnutí chirurga neoperovat. Nemocniční mortalita operovaných se blíží ke 20 % (1, 65). Hlavními prediktory úmrtí jsou špatný předoperační hemodynamický stav, multiorgánové selhání, vyšší věk, kachexie, PVE, závažné poškození CNS a anamnéza chronického srdečního selhání v předchorobí.

Dlouhodobě diskutovanou otázkou je načasování operačního výkonu. Odložená operace umožňuje delší ATB léčbu a hemodynamickou stabilizaci, na druhou stranu přináší riziko progresu onemocnění s rozvojem život limitujících komplikací. Evropská doporučení (23) rozlišují emergentní (do 24 hodin), urgentní (v průběhu několika dnů) a elektivní operaci (po 1–2 týdnech ATB léčby). Data, podle kterých by bylo možné léčebnou strategii stanovit, jsou nedostatečná. Menší randomizovaná studie z roku 2012 prokázala signifikantní snížení kombinovaného cíle nemocniční mortality + embolizace u pacientů s NVE operovaných časně do 48 hod. od randomizace ve srovnání s konvenčně léčenými pacienty. Pacienti byli ale relativně mladí (průměrný věk 47 let), s nízkým počtem komorbidit a převažujícím původcem byly streptokoky (66). Není tak jasné, zda je možno tato data aplikovat také na reálnou populaci pacientů s IE. Metaanalýza retrospektivních studií z roku 2016 (8 141 pacientů operovaných pro IE) porovnávala pacienty operované časně, tj. do dvou týdnů, s pacienty operovanými později. Časně operovaní pa-

cienti s NVE měli signifikantně nižší nemocniční i dlouhodobou mortalitu, u pacientů s PVE byla nemocniční mortalita srovnatelná (67). Na základě dostupných dat lze konstatovat, že nejsou důkazy, které by podporovaly odložení operace, pokud k ní existuje jasná indikace. Racionálním přístupem se tak zdá být individuální posouzení každého případu v rámci IE týmu a následné rozhodnutí o načasování operačního výkonu (1).

Nejasnosti přetrvávají také v indikaci operace v terénu nově vzniklé cévní mozkové příhody (CMP), která je častěji ischemická emboligenní než hemoragická. Operační výkon s užitím mimotělního oběhu vyžaduje plnou antikoagulační léčbu s rizikem intrakraniálního krvácení. Data

jsou opět nedostatečná, pocházejí převážně z retrospektivních studií a meta-analýz, a jejich výsledky jsou rozporuplné (68, 69, 70, 71). Na základě dostupných dat se zdá být pravděpodobné, že je časné operační řešení (cca do 14 dnů od vzniku CMP) spojeno s mírným benefitem nebo event. jen s nevýznamným vzestupem nemocniční mortality při srovnání s odloženou operací. Dle doporučení ESC (23) tak není po ischemické CMP časná kardiologická operace obecně kontraindikována, pokud není přítomen závažný neurologický deficit. V tomto případě, stejně jako po krvácivé mozkové příhodě, je riziko výkonu vysoké a je doporučeno operaci odložit alespoň o čtyři týdny. Tranzitorní ischemická ataka a kli-

nicky nemá embolizace do CNS nepředstavuje kontraindikaci kardiologického operačního výkonu (1, 23).

Závěr

IE je závažným onemocněním vyžadujícím komplexní péči, která je finančně i personálně náročná. Dat založeným na důkazech existuje málo. Velká část léčby je indikována na základě individuálního posouzení případu a vyžaduje zkušenost a pravidelnou revizi s event. úpravou dle vývoje onemocnění. Je zřejmé, že největší šanci na úspěšnou léčbu mají ti komplikovaní pacienti, kteří jsou léčeni ve specializovaných centrech (1, 23, 33).

LITERATURA

1. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, et al. Challenges in Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 325–344.
2. Erichsen P, Gislason GH, Bruun NE. The increasing incidence of infective endocarditis in Denmark, 1994–2011. *Eur J Intern Med* 2016; 35: 95–99.
3. Toyoda N, Chikwe J, Itagaki S, et al. Trends in Infective Endocarditis in California and New York State, 1998–2013. *JAMA* 2017; 317(16): 1652–1660.
4. Mostaghim AS, Lo HYA, Khadori 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 Medicine* 2017; 5: 1–9.
5. Delahaye F, Antoine Duclos A. Is infective endocarditis changing over time? *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 22.
6. Naderi HR, Sheybani F, Erfani SS. Errors in diagnosis of infective endocarditis. *Epidemiol Infect.* 2018; 146(3): 394–400.
7. Olmos C, Vilacosta I, Fernández-Pérez C, et al. The evolving nature of infective endocarditis in Spain: a population-based study (2003 to 2014). *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 2795–804.
8. Slipczuk L, Codozola JN, Davila CD, et al. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. *PLoS One* 2013; 8: e82665.
9. Cresti A, Chiavarelli M, Scalese M, et al. Epidemiological and mortality trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017; 7(1): 27–35.
10. Brink FS, Swaans MJ, Hoogendijk MG. Increased incidence of infective endocarditis after the 2009 European Society of Cardiology guideline update: a nationwide study in the Netherlands. *Eurean Heart Journal – Quality of Care and Clinical Outcomes*; 2017; 3: 141–147.
11. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, et al. AEPEI Study Group. Prevalence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1230–1239.
12. Fernández-Hidalgo N, Almirante A. Current status of infectious endocarditis: new populations at risk, new diagnostic and therapeutic challenges. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2018; 36(2): 69–71.
13. Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK Jr, et al. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation* 2004; 109: 1745–1749.
14. Ionescu A, Payne N, Fraser AG, et al. Incidence of embolism and paravalvular leak after St Jude Silzone valve implantation: experience from the Cardiff Embolic Risk Factor Study. *Heart* 2003; 89: 1055–1061.
15. Shinefield H, Black S, Fattom A, et al. Use of a *Staphylococcus aureus* conjugate vaccine in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 346: 491–496.

16. Fowler VG Jr, Allen KB, Moreira ED, et al. Effect of an investigational vaccine for preventing *Staphylococcus aureus* infections after cardiothoracic surgery: a randomized trial. *JAMA* 2013; 309: 1368–1378.
17. Amat-Santos IJ, Messika-Zeitoun D, Eltchaninoff H, et al. Infective endocarditis after transcatheter aortic valve implantation: results from a large multicenter registry. *Circulation* 2015; 131: 1566–1574.
18. Mangner N, Woitek F, Haussig S, et al. Incidence, predictors, and outcome of patients developing infective endocarditis following transfemoral transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2907–2908.
19. 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: 1083–1092.
20. Van Dijk I, Budts W, Cools B, et al. Infective endocarditis of a transcatheter pulmonary valve in comparison with surgical implants. *Heart* 2015; 101: 788–93.
21. Subedi S, Jennings Z, Chen SCA. Laboratory approach to the diagnosis of culture-negative infective endocarditis. *Heart, Lung and Circulation* 2017; 26: 763–771.
22. Voigt A, Shalaby A, Saba S. Rising rates of cardiac rhythm management device infections in the United States: 1996 through 2003. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 590–591.
23. 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 Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015; 36: 3075–128.
24. Stokes T, Richey R, Wray D, Guideline Development Group. Prophylaxis against infective endocarditis: summary of NICE guidance. *Heart* 2008; 94: 930–931.
25. DeSimone DC, Tleyjeh IM, Correa de Sa DD, et al. Temporal trends in infective endocarditis epidemiology from 2007 to 2013 in Olmsted County, MN. *American Heart Journal* 2015; 170(4): 8030–8036.
26. Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH. Incidence of infective endocarditis in England, 2000–13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet* 2015; 385: 1219–1228.
27. Desimone DC, Tleyjeh IM, Correa de Sa DD, et al. Incidence of infective endocarditis caused by viridans group streptococci before and after publication of the 2007 American Heart Association's endocarditis prevention guidelines. *Circulation* 2012; 126: 60–64.
28. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7: 177–188.

29. Concato J, Shah N, Horwitz RJ. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000; 342: 1887–1892.
30. Østergaard L, Valeur N, Ihlemann N, et al. Incidence and factors associated with infective endocarditis in patients undergoing left-sided heart valve replacement. *Eur Heart J* 2018; 36: 623–629.
31. Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, et al. ICE Investigators. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *Am Heart J* 2007; 154: 1086–1094.
32. Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, et al. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1418–1423.
33. Kaura A, Byrne J, Fife A, et al. Inception of the 'endocarditis team' is associated with improved survival in patients with infective endocarditis who are managed medically: findings from a before-and-after study. *Open Heart* 2017; 4: e000699.
34. Lopez J, Sevilla T, Vilacosta I, et al. Prognostic role of persistent positive blood cultures after initiation of antibiotic therapy in left-sided infective endocarditis. *Eur Heart J* 2013; 34: 1749–1754.
35. Fournier PE, Goulet F, Casalta JP, et al. Blood culture-negative endocarditis: Improving the diagnostic yield using new diagnostic tools. *Medicine* 2017; 96: 47(e8392).
36. Edouard S, Nabet C, Lepidi H, Fournier PE, Raoult D. Bartonella, a common cause of endocarditis: a report on 106 cases and review. *J Clin Microbiol* 2015; 53(3): 824–829.
37. Tompkins LS, Roessler BJ, Redd SC, Markowitz LE, Cohen ML. Legionella prosthetic-valve endocarditis. *N Engl J Med* 1988; 318(9): 530–535.
38. Yu CHW, Juan LI, Hsu SCH, et al. Role of procalcitonin in the diagnosis of infective endocarditis: a meta-analysis. *American Journal of Emergency Medicine* 2013; 31: 935–941.
39. Snipsoyr MG, Ludvigsen M, Petersen E, Wiggers H, Honoré B. A systematic review of biomarkers in the diagnosis of infective endocarditis. *International Journal of Cardiology* 2016; 202: 564–570.
40. Habets J, Tanis W, Reitsma JB, et al. Are novel non-invasive imaging techniques needed in patients with suspected prosthetic heart valve endocarditis? A systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2015; 25: 2125–2133.
41. Berdejo J, Shibayama K, Harada K, et al. Evaluation of vegetation size and its relationship with embolism in infective endocarditis: a real-time 3-dimensional transesophageal echocardiography study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 149–154.

42. Afonso L, Kottam A, Reddy V, Penumetcha A. Echocardiography in infective endocarditis: state of the art. *Curr Cardiol Rep* 2017; 19: 127.
43. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, et al. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 2023–2029.
44. Feuchtner GM, Stolzmann P, Dichtl W, et al. Multislice computed tomography in infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography and intraoperative findings. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 436–444.
45. 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.
46. Saby L, Laas O, Habib G, et al. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: increased valvular 18F-fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2374–2382.
47. Pizzi MN, Roque A, Fernández-Hidalgo N, et al. Improving the diagnosis of infective endocarditis in prosthetic valves and intracardiac devices with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography: initial results at an infective endocarditis referral center. *Circulation* 2015; 132: 1113–1126.
48. 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: 1235–1243.
49. Snugg-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.
50. 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: 1171–1176.
51. 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: 1290–1298.
52. Wang A, Athan E, Pappas PA, et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA* 2007; 297: 1354–1361.
53. Prendergast BD, Tornos P. Surgery for infective endocarditis: who and when? *Circulation* 2010; 121: 1141–1152.
54. Prendergast BD, Tornos P. Surgery for infective endocarditis: who and when? *Circulation* 2010; 121: 1141–1152.
55. Chu VH, Park LP, Athan E, et al. International Collaboration on Endocarditis 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: 131–140.
56. Tissot-Dupont H, Casalta JP, Gouriet F, et al. International experts' practice in the antibiotic therapy of infective endocarditis is not following the guidelines. *Clin Microbiol Infect* 2017; 23: 736–739.
57. Chambers J, Sandoe J, Ray S, et al. The infective endocarditis team: recommendations from an international working group. *Heart* 2014; 100: 524–527.
58. Francioli P, Ruch W, Stamboulia D. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone and netilmicin for 14 days: a prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1406–1410.
59. Ribera E, Gómez-Jiménez J, Cortes E, et al. Effectiveness of cloxacillin with and without gentamicin in short-term therapy for right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125: 969–974.
60. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Gavalda J, et al. Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for treating *Enterococcus faecalis* infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1261–1268.
61. Gavalda J, Len O, Miró JM, et al. Brief communication: treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. *Ann Intern Med* 2007; 146: 574–579.
62. Kasper Iversen K, Høst N, Bruun NE, et al. Partial oral treatment of endocarditis. *Am Heart J* 2013; 165: 116–122.
63. Mzabi A, Kern S, Richaud C, et al. Switch to oral antibiotics in the treatment of infective endocarditis is not associated with increased risk of mortality in none-severely ill patients. *Clinical Microbiology and Infection* 2016; 22: 607–612.
64. Pajarón M, Lisa M, Fernández-Miera MF, et al. Efficiency of a self-administered outpatient parenteral antimicrobial therapy (s-opat) for infective endocarditis within the context of a shortened hospital admission based on hospital at home program. *Hospital Practice* 2017; 45(5): 246–252.
65. Chu VH, Park LP, Athan E, et al. International Collaboration on Endocarditis 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: 131–140.
66. Kang DH, Kim YJ, Kim SH, et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med* 2012; 366: 2466–2473.
67. Lianga F, Song B, Liua R, et al. Optimal timing for early surgery in infective endocarditis: a meta-analysis. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2016; 22: 336–345.
68. Okita Y, Minakata K, Yasuno S, et al. Optimal timing of surgery for active infective endocarditis with cerebral complications: a Japanese multicentre study. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2016; 50: 374–382.
69. Murai R, Funakoshi S, Kaji S, et al. Outcomes of early surgery for infective endocarditis with moderate cerebral complications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 153: 831–840.e8.
70. Mihos ChG, Pineda AM, Santana O, et al. A Meta-analysis of early versus delayed surgery for valvular infective endocarditis complicated by embolic ischemic stroke. *Innovations* 2016; 11: 187–192.
71. Barsic B, Dickerman S, Krajcinovic V, et al. International Collaboration on endocarditis – Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators. Influence of the timing of cardiac surgery on the outcome of patients with infective endocarditis and stroke. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 209–172.