UNIVERZITA KARLOVA

Lékařská fakulta v Hradci Králové

Klinické projevy infekční endokarditidy v závislosti na infekčním agens

Michal Pazderník

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program: Vnitřní nemoci

Hradec Králové

2018

Disertační práce byla vypracována v rámci *kombinovaného* studia doktorského studijního programu Vnitřní nemoci na Ústavu (klinice) ..... Lékařské fakulty v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Michal Pazderník

Klinika kardiologie IKEM, Praha

Školitel: prof. MUDr. Jan Vojáček, DrSc.

I. Interní kardioangiologická klinika

LF a FN Hradec Králové

Oponenti: prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc.

I. interní klinika - kardiologická

Fakultní nemocnice Olomouc

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.

I. interní kardioangiologická klinika

FN u sv. Anny v Brně

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby OR ..... dne ..... v ..... od ..... hod.

(*bude doplněno po vyhlášení termínu, místa a času)*

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy, Šimkova 870, 500 03 Hradec Králové (tel. 495 816 134).

prof. MUDr. Jan Bureš, CSc.

Předseda komise pro obhajoby disertačních prací

v doktorském studijním programu Vnitřní nemoci

Garant studijního programu

Obsah

1. Souhrn 4

2. Summary 5

3. Úvod do problematiky 6

4. Cíle disertační práce 7

5. Materiál a metodika 8

6. Výsledky 10

6.1 Základní informace o populaci pacientů 10

6.2 Klinické prediktory tvorby paravalvulárního šíření včetně abscesu 13

6.3 Klinické prediktory vzniku převodní poruchy 14

6.4 Klinické prediktory vzniku prolapsu/perforace cípu 14

6.5 Klinické prediktory vzniku srdečního selhání 15

6.6 Klinické prediktory rozvoje septického šoku 16

6.7 Klinické prediktory systémových embolizací 17

6.8 Klinické prediktory nemocniční úmrtnosti 19

6.9 Klinické prediktory 6-měsíčního přežívání 20

6.10 Klinické prediktory dlouhodobého přežívání 22

6.11 Ambulantní kontrola přeživších pacientů z IKEM 23

7. Závěry 25

8. Použitá literatura 26

9. Přehled publikační činnosti autora disertační práce 29

1. Souhrn

Úvod: I přes neustálé pokroky v konzervativní i chirurgické terapii infekční endokarditidy (IE) bývá tento syndrom doprovázen značnými komplikacemi a zůstává život ohrožující infekcí. Dle statistik Světové zdravotnické organizace má Česká republika celosvětově jednu z nejvyšších mortalit spojenou s tímto onemocněním.

Cíle a metodika: Byla provedena studie místních případů IE ve dvou vedoucích zdravotnických centrech České republiky. Hlavním cílem byla analýza charakteristických rysů tohoto onemocnění a současně snaha o určení prediktorů, které jsou spojeny s rozvojem akutních komplikací a horším přežíváním pacientů s IE.

Výsledky: Infekce aortální chlopenní náhrady byla významným prediktorem paravalvulárního šíření infekce (OR 6,706). Infekce *Staphylococcus aureus* (OR 8,459) a kouření (OR 8,403) byly spojeny s častějším rozvojem septického šoku (OR 8,403). Nejrizikovější stran možné embolizace byla vegetace ≥13 mm na mitrální chlopni (OR 3,59) a IE způsobená *Staphylococcus aureus* (OR 3,24). Velikost vegetace nebyla spojena pouze s rizikem samotné embolizace, ale i s lokálním destruktivním působením ve formě vzniku nového prolapsu/perforace chlopně (OR 1,055). Důležitost kardiochirurgické (KCH) operace ve spojitosti s přežíváním pacientů byla prokázána ve všech segmentech naší práce – nemocniční úmrtnosti, 6-měsíční úmrtnosti a dlouhodobém přežívání. Benefit KCH operace byl nejvíce vyjádřen u pacientů s infekcí *Staphylococcus aureus*, kteří měli dokonce 4,25x menší riziko 6-měsíčního úmrtí než operovaní pacienti s jinou infekcí.

Závěr: Správná a časná predikce komplikací IE může vést ke snížení stále extrémně vysoké mortality tohoto onemocnění. Zcela zásadní je pak individuální důkladná stratifikace rizika konzervativní a chirurgické léčby, obzvláště pak u pacientů s infekcí *Staphylococcus aureus.*

2. Summary

Clinical manifestations of infective endocarditis depending on infectious agent

Introduction: Despite more recent advances in both medical and surgical therapies, the syndrome of infective endocarditis (IE) continues to be characterized by serious complications, and remains a life-threatening infection. According to data from the World Health Organization, the Czech Republic has one of the highest mortality rates due to this disease worldwide.

Aims and methods: A study of local IE cases was conducted in two leading Cardiac centres in the Czech Republic. The main objective was to analyse the features of this disease and, at the same time, to identify predictors that are associated with the development of acute complications and worse survival of patients with IE.

Results: Infection of the aortic prosthesis was a significant predictor of paravalvular spread of infection (OR 6.706). Infection caused by *Staphylococcus aureus* (OR 8.459) and smoking (OR 8.403) were associated with a more frequent development of septic shock (OR 8.403). The most potent risk factors of possible embolization were mitral valve vegetation ≥ 13 mm (OR 3.59) and IE caused by *Staphylococcus aureus* (OR 3.24). The size of the vegetation was not only associated with the risk of embolization itself but also with a local destructive effect in the form of a new prolapse/perforation of the valve (OR 1.055). The importance of cardiac surgery and its relation to patients' survival has been demonstrated in all segments of our work - hospital mortality, 6-month mortality and long-term survival. Benefit of cardiac surgery was predominantly expressed in patients with *Staphylococcus aureus* infection who even had a 4.25x less risk of a 6-month mortality than operated patients with other infection than Staphylococcus aureus.

Conclusion: Accurate and early prediction of IE complications may lead to a reduction of still extremely high mortality rate of this disease. The individual detailed stratification of the risk of conservative and surgical treatment, particularly in patients with Staphylococcus aureus, is of major importance.

3. Úvod do problematiky

Pro stále extrémně vysokou četnost komplikací a úmrtnost vyžaduje diagnostika a léčba infekční endokarditidy (IE) komplexní multi-disciplinární přístup. Rozhodovací algoritmus v dnešní době řídí Heart team, což je soubor specialistů, mezi které patří kardiolog, echokardiografista či jiný odborník na zobrazovací metody, mikrobiolog, neurolog, kardiochirurg a kardioanesteziolog. Průměrná incidence IE se pohybuje v rozsahu 1,9-6,2 případů/100 000 obyvatel ročně[1]. V atypických podmínkách jako je populace s vysokým podílem i.v. narkomanů či přestárlá populace může být mnohonásobně vyšší. S největším rizikem vzniku IE jsou spojovány osoby s určitými predispozicemi pro toto onemocnění, jako například pacienti s revmatickou chorobou srdeční, vrozenými vadami srdečními, jako je dvojcípá aortální chlopeň, pacienti s protetickými chlopenními náhradami či intravenózní narkomani[2]. I přes téměř kompletní vymýcení revmatické horečky v zemích střední a západní Evropy je dokumentováno ze souborů těchto zemí až 20 % pacientů[3], kteří tuto nemoc před několika desítkami let prodělali. Tato překvapivě vysoká čísla jsme zaznamenali také u našich pacientů, kde anamnézu revmatické choroby srdeční uvádělo celých 14 % pacientů. Všichni tito jedinci představují populaci se zvýšeným rizikem rozvoje IE a mělo by být u každého z nich při počínajících projevech jakékoliv infekce myšleno na možnost IE a eventuální protibakteriální terapie antibiotiky by měla být indikována s rozvahou. Již po jedné dávce antibiotické terapie je totiž možnost stanovení správné diagnózy výrazně snížena, ne-li znemožněna. Dostupná literatura popisující případy IE s negativními hemokulturami prokazuje četnost až 30 % z celkového počtu zařazených pacientů, tyto jsou následně doprovázeny četnými komplikacemi a zvýšenou mortalitou[3,4].

Jedním z charakteristických rysů IE je také to, že klinické projevy tohoto onemocnění jsou velmi odlišné v závislosti na geografické poloze. Příkladem může být rozdílná incidence intravenózních uživatelů drog, kultivačně negativních endokarditid, porevmatických chlopenních vad a také stále zvyšující se trend užití mechanických implantabilních materiálů[4,5]. I přesto, že je z výše uvedených důvodů velmi důležité analyzovat charakter IE v lokálních podmínkách, je v historii českého písemnictví popis zkušeností s tímto onemocněním pouze minimální.

Při standardní dostupnosti zdravotní péče závisí komplikace a úmrtnost IE především na infekčním původci choroby, na přidružených chorobách a také na celkovém vstupním zdravotním stavu nemocného odpovídajícímu stupni rozvoje systémové infekce. IE je spojena s širokým spektrem komplikací, které mohou být rozličné patogeneze, od embolizačního podkladu, přes lokální šíření infekce po imunitně zprostředkované poškození cílových orgánů. Mortalita endokarditid vyvolaných jen málo virulentními streptokoky v literatuře nepřesahuje 5 % a do jisté míry v rizikových skóre prediktorů mortality představuje protektivní faktor[4]. Na druhé straně endokarditidy způsobené *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) jsou spojovány s úmrtností 25-40 %[5]. Jeho vysoká agresivita vede na jedné straně k častým poruchám integrity chlopně a epizodám srdečního selhání, na druhé straně je také z doposud ne zcela jasného důvodu spojován s vysokou incidencí embolických epizod.

Ze všech výše uvedených důvodů jsme se snažili na naší kohortě pacientů s IE zanalyzovat možné prediktory těchto komplikací. Protože je celková četnost komplikací i úmrtnost pacientů s pravostrannou IE či endokarditidou implantabilních systémů výrazně nižší[6], rozhodli jsme se tyto pacienty do studie nezařadit. S cílem získání silných a reprodukcibilních

dat jsme proto rekrutovali pouze epizody levostranné IE. K tomuto nám posloužila analýza 206 epizod IE. První část souboru byla retrospektivní a jejím podkladem byla analýza 105 konsekutivních případů IE hospitalizovaných a léčených v letech 1998-2006 na I. interní kardioangiologické klinice ve Fakultní nemocnici Hradec Králové. Tuto analýzu započal autor disertační práce již během svého studia Lékařské fakulty v HK. Druhá část souboru, číselně se jednalo o 101 konsekutivních epizod IE, byla rekrutována na Klinice kardiologie IKEM Praha v letech 2009-2016. Nábor byl v tomto případě z části retrospektivní, posledních 20 pacientů již bylo zařazeno prospektivně v rámci registru EURO-ENDO Evropské kardiologické společnosti (ESC). U velké části pacientů se autor disertační práce, jakožto kmenový lékař Oddělení intenzivní péče, podílel na diagnostice a léčbě tohoto onemocnění. U všech zařazených subjektů bylo také evidováno jejich dlouhodobé přežívání. Ve skupině pacientů z IKEM byli navíc všichni zařazení, kteří přežili do konce sledování (září/říjen 2017), osobně vyšetřeni formou echokardiografických kontrol.

V České republice neexistuje žádná podobná práce, která by mohla podat důkladnější informace o charakteru a prediktorech komplikací tohoto onemocnění na našem území.

4. Cíle disertační práce

Základní hypotézou této práce bylo odpovědět na otázku, zdali lze vybranými klinickými faktory predikovat akutní komplikace IE, 6-měsíční úmrtnost a dlouhodobé přežívání pacientů s IE (graf 1).

Dalšími cíli bylo:

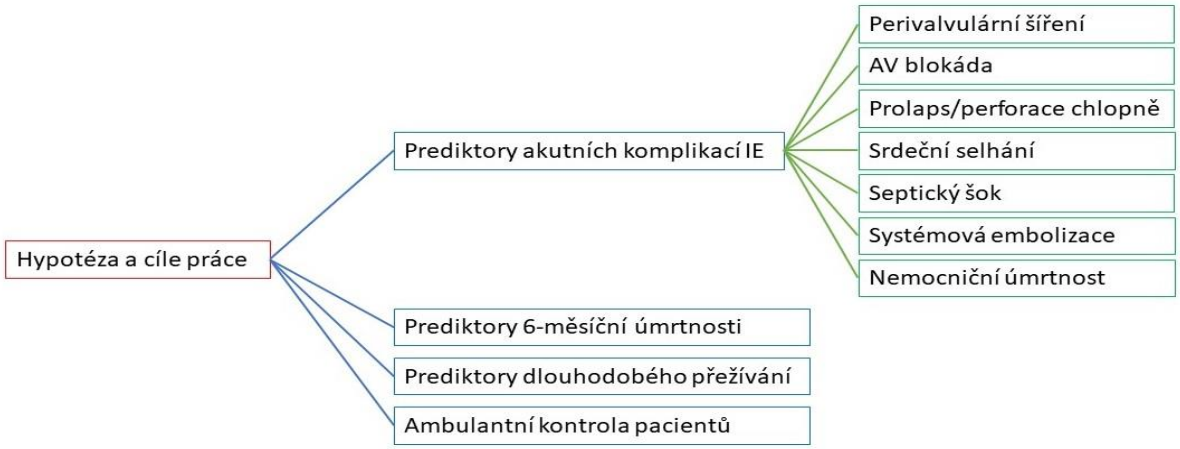
1) Validovat na naší skupině českých pacientů:

a) široce užívané Italské rizikové skóre predikce systémové embolizace[7]

b) mezinárodní rizikové skóre 6-měsíční úmrtnosti pacientů s IE[8]

2) Sledovat osud pacientů po proběhlé epizodě IE stran následných komplikací tohoto onemocnění (zahrnuje výstupní echokardiografickou kontrolu přeživších pacientů zařazených v IKEM).

Graf 1 - Hypotéza a cíle disertační práce



5. Materiál a metodika

K ověření základní hypotézy a splnění cílů jsme analyzovali 206 epizod IE u 196 pacientů, jejichž nábor probíhal v různých časových obdobích ve dvou českých kardiocentrech. Rekrutováni byli pacienti starší 18 let, kteří splnili modifikovaná a definitivní Duke kritéria[9]. Na těchto případech IE jsme studovali možné prediktory závažných komplikací s tímto onemocněním spojených. K vyloučení možného bias při zařazení méně rizikových pacientů s pravostrannou IE či infekcí implantabilních systémů jsme se do naší studie rozhodli zařadit pouze epizody levostranné endokarditidy.

První část souboru byla retrospektivní a jejím podkladem byla analýza 105 konsekutivních případů IE, jejichž nábor probíhal v letech 1998-2006 na I. interní kardioangiologické klinice ve Fakultní nemocnici Hradec Králové. Tuto analýzu započal autor disertační práce již během svého studia Lékařské fakulty v HK. Druhá část souboru, číselně se v tomto případě jednalo o 101 konsekutivních epizod IE, byla rekrutována na Klinice kardiologie IKEM Praha v letech 2009-2016. Nábor byl v tomto případě částečně retrospektivní. Posledních 20 pacientů již bylo zařazeno prospektivně v rámci celosvětového registru EURO-ENDO organizovaného Evropskou kardiologickou společností (ESC), jehož hlavním investigátorem pro Českou republiku je autor této disertační práce. U velké části těchto pacientů se autor této práce, jakožto kmenový lékař Oddělení intenzivní péče, podílel na diagnostice a léčbě tohoto onemocnění.

U všech zařazených subjektů bylo také evidováno jejich dlouhodobé přežívání. Ve skupině nemocných z IKEM byli navíc všichni zařazení pacienti, kteří přežili do konce sledování (září/říjen 2017), osobně vyšetřeni formou výstupní ambulantní kontroly, během které bylo autorem práce provedeno kontrolní echokardiografické vyšetření.

Vybrané akutní komplikace IE zařazené do multivariantní analýzy:

1) perivalvulární šíření infekce (zahrnující srdeční absces)

2) prolaps/perforace chlopně

3) AV blokáda

4) srdeční selhání

5) septický šok

6) systémová embolizace

7) hospitalizační úmrtnost.

V souvislosti s výše zmíněnými akutními komplikacemi, a dále pak s 6-měsíční úmrtností a dlouhodobým přežíváním bylo testováno celkem 41 proměnných rozdělených do 3 skupin:

1) Anamnéza pacientů a predispoziční faktory epizod IE

2) Charakteristika epizod IE

3) Laboratorní výsledky a další charakteristiky epizod IE

Dlouhodobé sledování pacientů po proběhlé epizodě IE

Aby bylo možné posoudit dlouhodobou úmrtnost v důsledku epizod IE, byly pro každého pacienta hodnoceny aktuální doby přežití. Toto hodnocení probíhalo buď přímým nebo telefonickým kontaktem s pacientem nebo vycházelo z informací o úmrtí pacienta z Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR. Délka sledování byla vyjádřena v letech a byla definovaná jako interval od diagnózy IE do konce sledování, či úmrtí pacienta.

Ambulantní kontroly pacientů z IKEM

Do této analýzy byli zařazení všichni pacienti rekrutováni na IKEM, kteří přežili do výstupní kontroly v září/říjnu 2017. Během ní podstoupili kontrolní fokusované echokardiografické vyšetření (prováděné autorem disertační práce) s cílem popisu těchto proměnných (ejekční frakce levé komory – EF LK, end-diastolický rozměr LK- EDD LK, popis patologie na neoperované chlopni postižené infekcí, resp. na chlopenní náhradě- v tomto případě včetně popisu středních gradientů). Současně jsme analyzovali incidenci nežádoucích příhod po prodělané epizodě IE. Byly evidovány tyto proměnné – 1) reinfekce, 2) reoperace, 3) rehospitalizace pro srdeční selhání, 4) nutnost implantace trvalého kardiostimulátoru (PM).

6. Výsledky

6.1 Základní informace o populaci pacientů

Součástí celého souboru bylo 206 epizod IE u 196 pacientů. Průměrný věk byl 64 let a muži tvořili ¾ celého souboru (N=155). Nejčastější predispozicí ke vzniku IE byla historie prodělané revmatické choroby srdeční (N=28, 14 %), dále pak dvojcípá aortální chlopeň (N=27, 13%). Mezi jiné predispozice IE, které byli zjistitelné u 11 % epizod IE (N=23), patřily následující proměnné – kožní zdroj infekce (9x), stomatologický výkon (5x), urologický výkon (2x), infekční komplikace jiných chirurgických nebo katetrizačních výkonů (7x). Pacienti s diabetes mellitus tvořili poměrně velkou část nemocných (N=57, 28 %). Nejspíše v důsledku zařazení pouze levostranných epizod byla IE evidována u i.v. narkomanů pouze ve 4 případech (2 % všech epizod) (tabulka 1).

Tabulka 1 - Anamnéza pacientů a predispoziční faktory epizod IE

	N=206 (min-max, %)
Věk	64 (20-87)
Mužské pohlaví	155 (75 %)
Body mass index	26 (16-39)
Diabetes mellitus	57 (28 %)
Diabetes mellitus I. typu	2 (1 %)
Diabetes mellitus II. typu	55 (28 %)
CHOPN	16 (8 %)
Cirrhóza jater	5 (2 %)
Imunosupresivní terapie	15 (7 %)
Přístroj PM/ICD	24 (12 %)
Preexistující srdeční selhání	24 (12 %)
Revmatická choroba srdeční	28 (14 %)
Dvojcípá aortální chlopeň	27 (13 %)
Prolaps mitrální chlopně	1 (1 %)
Jiná vrozená vada srdeční	3 (2 %)
Jiné predispozice epizod IE	23 (11 %)
Anamnéza IE	24 (12 %)
Abusus i.v. drog	4 (2 %)
Aktivní kouření	47 (24 %)

Nejčastějším původcem IE byl v našem souboru *S. aureus*, který tvořil necelou 1/3 všech epizod (N=59, 29 %). Druhým nejčastějším původcem byly streptokoky (N=38, 18 %). Koaguláza negativní stafylokoky, enterokoky a kultivačně negativní endokarditidy tvořily 17 % (N=34), 14 % (N=29), resp. 13 % (N=27). Ostatní agens tvořily 9 % (N=19) (tabulka 2).

Tabulka 2 - Původci epizod IE

	N=206 (%)
Staphylococcus aureus	59 (29 %)
Koaguláza negativní stafylokoky (KNS)	34 (17 %)
Enterokoky	29 (14 %)
Streptokoky	38 (18 %)
Kultivačně negativní endokarditida (KNE)	27 (13 %)
Ostatní agens	19 (9 %)

Aortální chlopeň byla v našem souboru levostranných endokarditid téměř dvakrát častějším terčem bakteriálního působení než chlopeň mitrální (N=119, 58 %). Napadnutí více než jedné chlopně bylo zaznamenáno u 11 % epizod IE. Protézová endokarditida tvořila celých 34 % epizod IE (N=70). Ke kardiochirurgické operaci bylo odesláno 105 pacientů (51 %) (tabulka 3).

Tabulka 3 - Charakteristika epizod IE

	N=206 (min-max, %)
Délka symptomů (dny)	14 (1-180)
Aortální chlopeň	119 (58 %)
Mitrální chlopeň	65 (32 %)
IE více chlopní	22 (11 %)
IE nativní chlopně/í	136 (66 %)
Protézová IE	70 (34 %)
Časná endokarditida	31 (15 %)
Délka vegetace (mm)	9 (0-38)
Kardiochirurgická operace	105 (51 %)
Počet dní k operaci	14 (1-150)
Komunitní IE	163 (79 %)
Nosokomiální IE	43 (21 %)

Tabulka 4 shrnuje všechny komplikace epizod IE v námi sledované skupině 206 epizod IE. Perivalvulární šíření, které představovalo tvorbu srdečního abscesu či jiné echokardiograficky patrné šíření do okolí postižené chlopně jsme evidovali v 38 % případů (N=78). Agresivita původců IE byla patrná i při jeho lokálním působení na chlopni samotné, nově vzniklý prolaps nebo perforaci chlopně jsme zaznamenali téměř v 1/3 epizod (28 %, N=57). Ve 24 epizodách IE (12 %) došlo k rozvoji nové poruchy AV vedení. Jednalo se ve 14 případech o AVB I. stupně, ve 2 případech o AVB II. stupně a v 8 případech o AVB III. stupně. Nově vzniklé srdeční selhání nebo dekompenzace toho chronického je velmi častou komplikací epizod IE, v našem souboru bylo přítomno téměř u 1/2 všech pacientů (46 %, N=94). Epizody embolizací jsme evidovali v 36 % všech případů. Septický šok byl součástí epizod IE v 17 % (N=35). Nemocniční úmrtnost na IE je stále extrémně vysoká, 22 % našich pacientů s IE během hospitalizace následkem tohoto onemocnění zemřelo.

Tabulka 4 - Komplikace epizod IE

	N=206
Perivalvulární šíření (včetně abscesu)	78 (38 %)
Prolaps/perforace chlopně	56 (27 %)
AV blokáda	24 (12 %)
Srdeční selhání	94 (46 %)
Embolizace	75 (36 %)
Septický šok	35 (17 %)
Hospitalizační úmrtnost	45 (22 %)

Anamnéza pravidelné hemodialýzy byla zjištěna v 6 % případů (N=13), její akutní provedení během epizod IE bylo vyžadováno v 9 % epizod (N=18). Fibrilace síní byla v průběhu IE pozorována ve 29 % případů (N=59). Kompletní výsledky vybraných vstupních laboratorních vyšetření najdete v tabulce 5.

Tabulka 5 - Laboratorní výsledky a další charakteristiky epizod IE

	N=206 (min-max, %)
Kreatinin (µmol/l)	99 (46-675)
HD před IE	13 (6 %)
HD nově během IE	18 (9 %)
HD před či nově během IE	31 (15 %)
Počet leukocytů (x10^9/l)	11,8 (2,01-34,2)
Hladina monocytů (x10^9/l) (absolutní počet)	0,77 (0,23-1,61)
Hladina monocytů (x10^9/l) (relativní počet v %)	7 (1-18,7)
Hladina CRP (mg/l)	110,5 (3-451)
Erytrocyturie	7 (0-8032)
Fibrilace síní během IE	59 (29 %)

6.2 Klinické prediktory tvorby paravalvulárního šíření včetně abscesu

V multivariantní analýze byla IE na aortální náhradě, jako jediná proměnná ze všech sledovaných, spojena s paravalvulárním šířením (tabulka 6).

Tabulka 6 - Výsledky multivariantní analýzy prediktorů paravalvulárního šíření

	OR	**p**
Chlopenní náhrada v aortální pozici	6,706	<0,0001

Diskuze

Paravalvulární šíření zahrnuje tvorbu abscesu, pseudoaneurysmatu a fistuly. Ke vzniku abscesových dutin dochází při šíření infekce do přilehlé tkáně za chlopenní prstenec. Při IE nativní aortální chlopně k tomu zpravidla dochází v místě nejslabší části prstence, která se nachází v blízkosti membranózní části septa a atrioventrikulárního uzlu[10]. Anatomická fragilita této oblasti vysvětluje, proč se infekce tak snadno dokáže šířit právě v tomto místě a proč jsou poruchy AV vedení tak časté[11]. Perianulární šíření infekce můžeme pozorovat v 10-40 % všech případů IE nativních chlopní a je komplikací aortální IE častěji než mitrální IE[12]. Mnohem větší obavy z šíření infekce za chlopenní prstenec je u protézových IE, kde se dle dostupných dat vyskytuje u 56 % až 100 % případů[11]. Perivalvulární dutiny vyplněné hnisem jsou obvyklejší zejména u protetických IE, jelikož primárním místem infekce je ve větší míře samotný anulus než cípy chlopní[12]. Výše zmíněné jsme potvrdili i v našem souboru. Zajímavostí bylo jistě zjištění, že infekce na protéze v aortální pozici byla ve srovnání s mitrální afekcí spojená s

významných rizikem perivalvulárního šíření. Bakteriím se tedy nejspíše aortální chlopeň jevila po anatomické stránce jako vhodnější terén k lokálnímu šíření.

6.3 Klinické prediktory vzniku převodní poruchy

V multivariantní analýze byly s nově vzniklou poruchou AV vedení spojeny klinické proměnné zmíněné v tabulce 7.

Tabulka 7 - Výsledky multivariantní analýzy prediktorů poruchy AV vedení

	OR	p
Hemodialýza nově během IE	4,778	0,006
Aortální chlopeň	3,653	0,045

Diskuze

Nově vzniklý atrioventrikulární blok má 88 % pozitivní prediktivní hodnotu na vznik abscesu, ale na druhou stranu nízkou sensitivitu (45 %)[11]. AV blokády různých stupňů vznikají v důsledku šíření infekce za hranice chlopenního endokardu směrem k převodnímu systému. Nejčastěji tato komplikace vzniká u infekcí aortální chlopně, a to z důvodu blízkosti nekoronárního cípu a AV uzlu. Každá nově vzniklá porucha AV vedení by tedy měla ošetřujícího lékaře upozornit na možné paravalvulární šíření infekce. Postižení aortální chlopně bylo i v naší kohortě potvrzeno jako nezávislý prediktor rozvoje nové AV blokády. Jistě zajímavým zjištěním byla prokázaná spojitost hemodialýzy s rozvojem této komplikace. Náhlá srdeční smrt je příčinou u přibližně 15 % pacientů v chronickém hemodialyzačním programu[13]. Porucha AV vedení vzniká u chronicky dialyzovaných pacientů nejspíše v souvislosti s difúzními kalcifikacemi srdce včetně srdečního skeletu a také časté výrazné změny iontové rovnováhy[13]. S největší pravděpodobností byla právě iontová dysbalance vzniklá v souvislosti s renálním selháním, resp. s akutně prováděnými hemodialýzami, dalším prediktorem rozvoje poruchy AV vedení.

6.4 Klinické prediktory vzniku prolapsu/perforace cípu

Délka vegetace a endokarditida mitrální chlopně byly v multivariantní analýze prokázány jako prediktory prolapsu/perforace chlopně (tabulka 8).

Tabulka 8 - Multivariantní analýza prediktorů vzniku prolapsu/perforace chlopně v průběhu IE

	OR	P
IE mitrální chlopně	2,136	0,026
Délka vegetace	1,055	0,009

Diskuze

Nově vzniklý prolaps nebo perforace chlopně jsou častou komplikací epizod IE, v našem souboru byla incidence 27 % (N=56). Podkladem je agresivita mikroorganismů způsobujících ulcerace, erose a následně i perforace[14]. Evidence zabývající se čistě perforacemi chlopní v průběhu epizod IE je celosvětově velmi omezená. Jedna ze studií popisovala přítomnost této komplikace častěji v souvislosti s infekcí na mitrálních chlopní a u pacientů v hemodialyzačním programu, a byla spojena s téměř dvojnásobnou mortalitou[15]. Postižení mitrální chlopně bylo v našem souboru nezávislým prediktorem nového prolapsu/perforace. Můžeme jen spekulovat, jestli se tento fenomén objevuje v důsledku vetší fragility této chlopně, nebo to bylo způsobeno častějším zastoupením protézových endokarditid v aortální pozici v našem souboru. Hemodynamický dopad nás většinou nutí k časné KCH operaci a náhradě chlopně.

V jedné ze studií byl prokázán vztah mezi délkou vegetace a rozvojem abscesu, toto může být vysvětleno větší bakteriální náloží a virulencí a snadnějším šířením[16]. Tuto paralelu můžeme aplikovat na naše výsledky multivariantní analýzy, dle kterých byla právě délka vegetace nezávislým prediktorem lokální agresivity (perforace/prolaps chlopně).

6.5 Klinické prediktory vzniku srdečního selhání

Multivariantní analýzou byly zjištěny čtyři definitivní prediktory rozvoje SS (tabulka 9).

Tabulka 9 - Multivariantní analýza prediktorů vzniku srdečního selhání v průběhu IE

	OR	**p**
Prolaps/perforace chlopně	2,959	0,002
Vyšší věk při diagnóze IE	1,031	0,005
Septický šok	4,045	0,001
AV blok	3,172	0,017

Diskuze

Srdeční selhání je pozorováno u 42-60 % pacientů s IE nativních chlopní[14]. V naší skupině došlo k rozvoji SS v 46 % případů IE. Tato komplikace je způsobena nejčastěji novou či progredující aortální nebo mitrální regurgitací, ačkoliv srdeční fistule či méně častěji obstrukce chlopně vegetací může vést k SS také. Chlopenní insuficience může vzniknout na podkladě ruptury mitrálních chordae tendinae či nově vzniklého prolapsu/perforace chlopně. Nový prolaps/perforace chlopně byl významným prediktorem rozvoje SS (HR 2,959).

SS se může také rozvinout v důsledku rozvoje dysfunkce levé komory i přes správně zvolenou antibiotickou léčbu. Zdá se, že je to velmi častý a nezřídka pozorovaný fenomén. V našem souboru se totiž porucha integrity chlopně (prolaps či perforace) objevila pouze v 27 % případů epizody IE. Celkově působící syndrom systémové zánětlivé odpovědi se tedy nabízí jako alternativní příčina rozvoje SS. Sepse je hlavním důvodem smrti u kriticky nemocných

pacientů[17], a to zejména následkem multiorgánového selhání. Dysfunkce myokardu je v tomto případě známým projevem tohoto syndromu[18]. Je několik možných vysvětlení pro rozvoj septické deprese myokardu. Většina z nich je regulována cytokiny a NO, dalšími příčinami jsou adrenergní downregulace, mitochondriální dysfunkce, cirkulační změny představované intravaskulární volumovou deplecí a vasodilatací, a myofibrilární dysfunkce[19]. V našem souboru septický šok 4x zvyšoval riziko rozvoje srdečního selhání, což zapadá do kontextu výše zmíněného.

Poruchy AV vedení vyššího stupně rezultující v bradykardii či dokonce v náhradní junkční rytmus pak mají neoddiskutovatelný dopad na hemodynamický status pacienta. V našem souboru významně zvyšovala nově vzniklá AV blokáda riziko rozvoje SS (OR 3,172).

Klinické projevy IE mohou být u starších pacientů nespecifické. Toto je nepochybně podkladem častějšího rozvoje klinických komplikací tohoto onemocnění, tak jako to bylo pozorováno v našem souboru při rozvoji srdečního selhání (HR 1,031).

6.6 Klinické prediktory rozvoje septického šoku

Multivariantní analýzou byly potvrzeny tyto tři nezávislé prediktory rozvoje septického šoku: 1) *S. aureus* jako původce epizody IE, 2) kouření a 3) vyšší hladina CRP (tabulka 10).

Tabulka 10 - Výsledky multivariantní analýzy prediktorů rozvoje septického šoku

	OR	**P**
S. aureus	8,459	<0,0001
Kouření	8,403	0,001
Hladina CRP	3,870	0,005

Diskuze

Dle této, v České republice doposud nejkomplexnější, databáze popisující případy IE je *S. aureus* nejčastější příčinou IE i na našem území. Mezi našimi pacienty byl také jednoznačně úzce spojen s rozvojem septického šoku. V naší kohortě jsme v případě infekce *S. aureus* diagnostikovali přítomnost těžké sepse/septického šoku ve 42 % případů, enterokoky na druhém místě byly s touto komplikací spojeny pouze ve 14 %. Zajímavou recentní výzkumnou prací je studie autorů Salgado-Pabon a kolektivu[20]. Ta zmiňuje roli superantigenů (SAgs) v rozvoji těžké sepse při IE.

Bylo prokázáno, že cigaretový kouř výrazně snižuje anti-bakteriální funkce leukocytů, zahrnující neutrofily, monocyty, T-lymfocyty a B-lymfocyty[21]. Tím lze vysvětlit, proč měli naši pacienti s pozitivní anamnézou kouření zvýšené riziko septického šoku.

CRP je marker, jehož specificita je otazná, vhodný spíše k hodnocení významnosti zánětu než k rozlišení sepse od SIRS[22]. I přes jeho nízkou specificitu v hodnocení sepse jeho zvýšená hladina vysoce korelovala s rozvojem septického šoku a byl prokázán jako nezávislý prediktor této vážné komplikace.

6.7 Klinické prediktory systémových embolizací

Embolizační příhody doprovázely IE v 36 % (N=75) všech epizod. Infekce *S. aureus* byla spojena více než v polovině epizod se systémovými embolizacemi. Embolizační příhody při infekci *S. aureus* byly častější než při infekci KNS, streptokoky, KNE a ostatních agens (všechny p <0,05), zatímco rozdíl četnosti nebyl signifikantní při infekci enterokoky (tabulka 11).

Tabulka 11 - Četnost embolizací dle infekčních agens

	S. aureus	**KNS**	**Enterokoky**	**Streptokoky**	**KNE**	**Ostatní**
Embolizace	34 (58 %)	6 (18 %)	11 (38 %)	11 (29 %)	9 (33 %)	4 (21 %)

Nejčastější cílovým orgánem systémových embolizací byla CNS, v našem souboru jsme tuto komplikaci pozorovali ve 22 % všech epizod IE. Slezina byla cílem infekčních embolů v 10 % případů IE. Raritní byla embolizace do jater a do a. centralis retinae (N=1,1 %) (tabulka 12).

Tabulka 12 - Nejčastější cílové orgány systémových embolizací

	CNS	**Ledviny**	**Slezina**	**Končetiny**	**Páteř**	**Koronární tepny**	**Játra**
Embolizace N (%)	46/206 (22 %)	12/206 (6 %)	21/206 (10 %)	15/206 (7 %)	7/206 (3 %)	9/206 (4 %)	1/206 (1 %)

K embolizacím do CNS docházelo nejčastěji v případě *S. aureus* (39 %) (tabulka 13).

Tabulka 13 - Embolizace do CNS dle infekčního agens

	S. aureus	**KNS**	**Enterokoky**	**Streptokoky**	**KNE**	**Ostatní**
Embolizace do CNS	23/59 (39 %)	3/34 (9 %)	3/29 (10 %)	8/38 (21 %)	6/27 (22 %)	3/19 (16 %)

V mutivariantní analýze faktorů asociovaných s rizikem embolizace jsme zjistili významnou interakci mezi postiženou chlopní a délkou vegetace. Riziko embolizace bylo vyšší u osob s postižením mitrální chlopně s délkou vegetace ≥13 mm než u osob s postižením aortální chlopně s délkovou vegetace <13 mm (OR 3,59, p=0,02). Dalším nezávisle asociovaným faktorem spojeným s rizikem embolizace byla infekce *S. aureus.* Starší věk naopak představoval protektivní faktor systémových embolizací (tabulka 14).

Tabulka 14 - Prediktory systémových embolizací dle multivariantní analýzy

	OR	**P**
S. aureus	3,24	0,001
Mitrální chlopeň a délka vegetace		0,018
Aortální, vegetace ≥13 mm vs. Aortální, vegetace <13 mm	1,26	0,657
Mitrální, vegetace <13 mm vs. Aortální, vegetace <13 mm	1,99	0,08
Mitrální, vegetace ≥13 mm vs. Aortální, vegetace <13 mm	3,59	0,002
Vyšší věk při diagnóze IE	0,976	0,02

Součástí této subanalýzy byla validace Italského rizikového skóre predikce embolizací u epizod IE[7] na našem souboru pacientů a vyjádření se k tomu, zdali je možné jej aplikovat na místní případy IE. Pro každého pacienta bylo vypočítáno skóre embolizace (1 bod – *S. aureus* IE, 1 bod – vegetace ≥13 mm). Minimální počet bodů byl 0, maximální počet bodů byl 2 (*S. aureus* IE + vegetace ≥13 mm). Byl pozorován stoupající lineární trend embolizací v závislosti na skóre embolizace (p pro lineární trend <0,0001).

Diskuze

Systémové emboly mohou cestovat do sleziny, ledvin, končetin, páteře a věnčitých tepen. Nicméně zcela nejčastějším cílovým orgánem je centrální nervový systém, a to až v 65 % příhod, z toho se v 90 % jedná o embolizaci do arteria cerebri media (ACM)[23]. Naše výsledky jsou ve shodě s publikovanými studiemi, i u našich pacientů docházelo nejčastěji k embolizaci do mozku, a to až v 22 % případů. Je nutné podotknout, že jednoznačně nejvíce bylo toto pozorováno u infekcí *S. aureus*, a to v 39 % všech jeho epizod.

Výsledky naší práce popisují mladší věk pacienta jako rizikový faktor embolizací. Jedna z prací již toto zjištění popsala[24]. Možným vysvětlením může být, že mladší pacienti reagují více energicky na zánětlivý stimulus, jako bakteriémii než ti starší, což následně vede k častějším embolizacím. Tato interpretace byla podpořena nálezem nižších hladin albuminu u těchto pacientů, což může naznačovat přepnutí klasické jaterní proteosyntézy na syntézu reaktantů akutní fáze.

V naší studii jsme hodnotili, stejně jako všechny ostatní výše zmíněné práce, délku vegetací v různých echokardiografických projekcích. Do definitivní analýzy byla použita vegetace s tou největší délkou. Multivariantní analýzou bylo zjištěno, že vegetace na mitrální chlopni ≥13 mm byla prediktorem embolizací.

V našem souboru neexistoval jiný agens než *S. aureus*, který by byl více spojen s embolizacemi (OR 3,24). Toto zjištění potvrzuje výsledky předchozích studií (reference).

Při validaci Italského skóre pro predikci embolizací[7] byl zjištěn stoupající lineární trend embolizací v závislosti na skóre embolizace (p pro lineární trend <0,0001). *S. aureus* a délka

vegetace, obzvláště v mitrální pozici, jsou hlavními rizikovými faktory systémových embolizačních epizod.

6.8 Klinické prediktory nemocniční úmrtnosti

Ze všech rizikových faktorů nemocniční úmrtnosti byly v multivariantní analýze prokázány jako nezávislé prediktory tyto: 1) srdeční selhání, 2) septický šok, 3) CMP, 4) vyšší věk při diagnóze IE a 5) hemodialýza před či nově během IE. Protektivním faktorem úmrtí byla provedená KCH operace (tabulka 15).

Tabulka 15 - Výsledky multivariantní analýzy prediktorů nemocniční úmrtnosti

	OR	**P**
Srdeční selhání	3,829	0,003
Septický šok	6,000	0,001
CMP	4,425	0,002
Vyšší věk při IE	1,039	0,031
Hemodialýza před či nově během IE	5,007	0,003
KCH operace	0,205	0,001

Diskuze

I přes pokroky v diagnostice a léčbě infekční endokarditidy je mortalita spojená s tímto onemocněním stále extrémně vysoká. Nemocniční úmrtnost je ještě vyšší u starších pacientů, kteří jsou zatížení více komorbiditami a jsou mnohem častěji exponovaní nemocničnímu prostředí[14]. V naší studii představoval vyšší věk prediktor úmrtí (OR 1,039, p=0,031).

I přes pokroky v diagnostice IE, antibiotické i chirurgické terapii, je septický šok považován za jeden z hlavních faktorů ovlivňujících mortalitu pacientů[14]. Jeho rozvoj může být ovlivněn přítomností predispozičních faktorů, jako například diabetes mellitus, vyšší věk, renální isnfucicience či infekce *S. aureus*[25]. Právě tento patogen byl u našich pacientů hlavním prediktorem septického šoku, jeho extrémní virulence je neoddiskutovatelná. V našem souboru představoval SŠ vůbec největší rizikový faktor nemocničního úmrtí (HR 6,000, p=0,001).

Hemodialýza sama o sobě představuje přídatný, vysoce rizikový faktor u pacientů s IE. Chronicky dialyzovaní pacienti s IE mají výrazně vyšší mortalitu než pacienti bez ní[26]. Nejčastějším původcem infekce u HD pacientů je *S. aureus*, a to až v 75 % případů[27]. V našem souboru zvyšovala hemodialýza riziko úmrtnosti 5x.

Ačkoliv byly systémové embolizace v univariantní analýze signifikantně spojeny s nemocniční úmrtností, v multivariantní analýze však již podobného výsledku nedosáhly, a to právě na úkor CMP (OR 4,425, p=0,002).

Mnoho studií během posledních dvou desetiletí prokázalo, že rozvoj srdečního selhání má ze všech komplikací IE největší dopad na přežívání pacientů[28]. V naší studii byl jedním z hlavních prediktorů nemocničního úmrtí (OR 3,829, p=0,003).

Stále přesně nevíme, zdali časná KCH operace zlepšuje prognózu pacientů. Důležitou prací na toto téma je prospektivní randomizovaná studie autorů Kang a kolektiv[29], kteří prokázali, že ve srovnání s konvenční léčbou časná operace u pacientů s prokázanými velkými vegetacemi významně snížila pravděpodobnost úmrtí a systémových embolizací. Je však nutno podotknout, že v rameni časné indikace k operaci byly zahrnuty pouze 3 epizody IE způsobené *S. aureus*. Někteří pacienti jsou samozřejmě natolik rizikoví, že je KCH operace v průběhu epizody IE kontraindikována. Naše výsledky však jednoznačně potvrdili, že provedený KCH výkon byl významným protektivním faktorem nemocniční úmrtnosti (OR 0,205, p=0,001).

6.9 Klinické prediktory 6-měsíčního přežívání

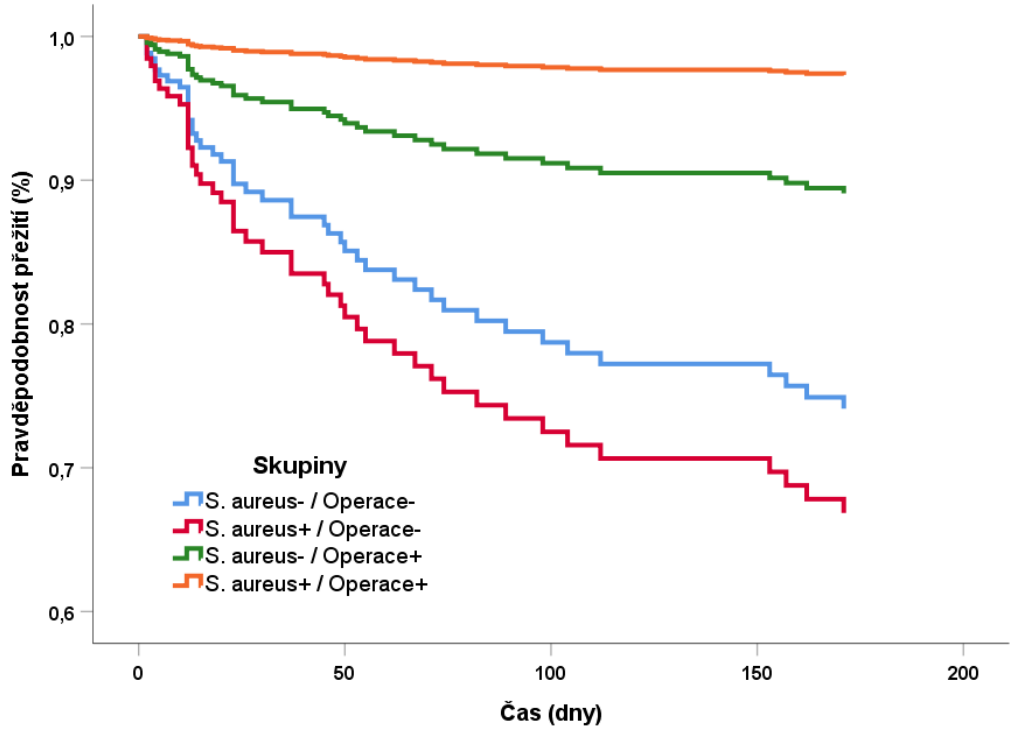
Průměrná 6-měsíční úmrtnost byla v našem souboru 25 %, což představuje oproti úmrtnosti během hospitalizace nárůst pouze o 3 %.

Nezávislými prediktory, které se podílely na 6-měsíční úmrtnosti pacientů, byly: 1) CMP, 2) srdeční selhání a 3) septický šok. Dále jsme prokázali, že působení infekce *S. aureus* na 6-měsíční úmrtnost je závislé na operačním řešení – operovaní pacienti s infekcí *S. aureus* měli lepší prognózu než pacienti s jinou infekcí (tabulka 16, graf 2). Symptomy IE nad 1 měsíc představovaly protektivní faktor 6-měsíční úmrtnosti.

Tabulka 16 - Prediktory 6-měsíční mortality zjištěné multivariantní Coxovou analýzou

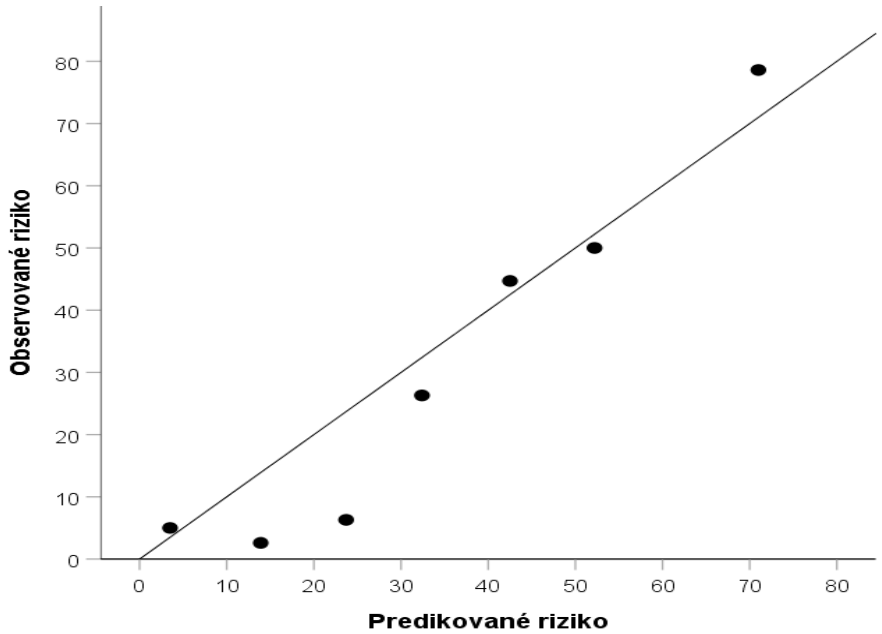
	HR	**p**
Skupiny *S. aureus*/KKCH operace		<0,0001
***S. aureus* -, KKCH operace – vs. *S. aureus* +, KKCH operace +**	11,011	0,0004
***S. aureus* +, KKCH operace – vs. *S. aureus* +, KKCH operace +**	14,800	<0,0001
***S. aureus* -, KKCH operace + vs. *S. aureus* +, KKCH operace +**	4,250	0,031
CMP	3,457	0,0002
Srdeční selhání	4,071	<0,0001
Septický šok	3,508	0,0006
Symptomy nad 1 měsíc	0,244	0,021

Graf 2 - Pravděpodobnost 6-měsíčního přežití v závislosti na infekčním agens a druhu terapie



Při validaci rizikového skóre 6-M mortality[8] jsme zjistili, že u pacientů s rizikovým skóre 10-29 % je výrazně nadhodnoceno riziko mortality. U pacientů s kalkulovaným rizikem nad 30 % již predikované riziko odpovídá riziku observovanému (graf 3).

Graf 3 - Křivka regresní analýzy popisující vztah mezi predikovaným a observovaným rizikem 6-měsíční mortality v populaci našich pacientů



Diskuze

Zatímco otázce krátkodobého horizontu přežití pacientů s IE je celosvětově věnováno dostatek prostoru[3,6], problematika dlouhodobé prognózy je poněkud opomíjena[4]. Na českém území se jedná o vůbec první analýzu dlouhodobého přežívání pacientů s IE.

Nesporně nejzajímavějším zjištěním této subanalýzy je role KCH operace u pacientů s infekcí způsobenou *S. aureus*. Naše výsledky naznačují, že pokud byli pacienti s touto inkfecí operováni, měli stran 6-měsíčního přežívání výbornou životní perspektivu. Statisticky měli oproti pacientům se stejnou infekcí, kteří nebyli k operaci odesláni, 14,8x nižší riziko úmrtí. Operovaní pacienti se *S. aureus* měli dokonce 4,25x menší riziko 6-měsíčního úmrtí než operovaní pacienti bez *S. aureus*. Extrémně důležitá role KCH operace u IE způsobených *S. aureus* byla prokázána i v jiných studiích[30] obzvláště u protetických endokarditid[31]. *S. aureus* je patogen spojovaný s vysokou incidencí septického šoku, srdečního selhání a embolizačních epizod. Ve vysoké četnosti je právě jedna z těchto komplikací zcela prvním projevem. Naše výsledky však vybízejí k tomu, abychom u každého pacienta s infekcí *S. aureus* byli ještě více pečliví stran správného načasování operačního výkonu.

6.10 Klinické prediktory dlouhodobého přežívání

Medián dlouhodobého sledování byl v naší skupině pacientů 2,72 let (minimum 2 dny, maximum 16,2 let).

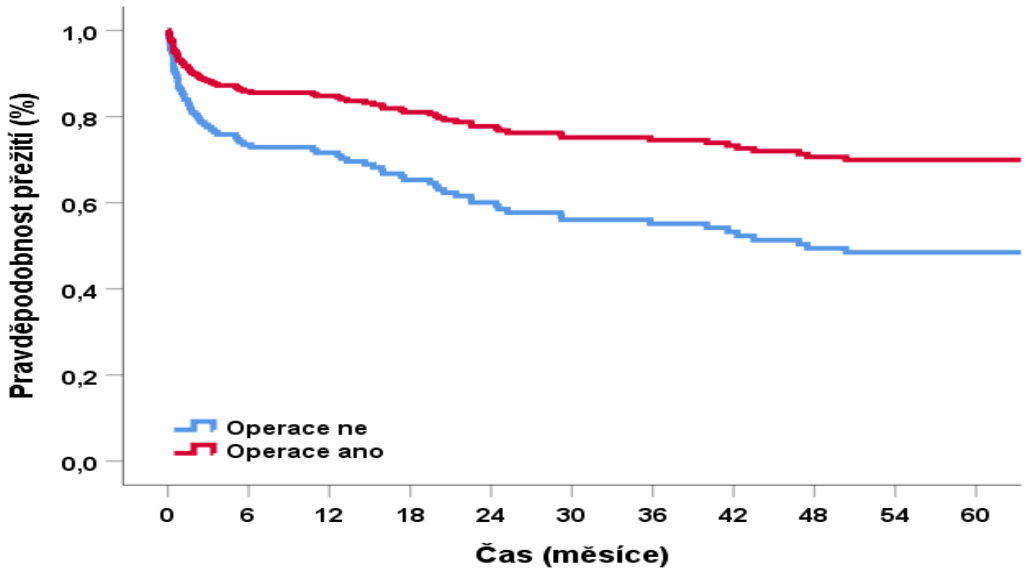
Nezávislými prediktory spojenými s dlouhodobým přežíváním byly v našem souboru následující proměnné: 1) vyšší věk při diagnóze IE, 2) CMP během epizody IE, 3) IE postihující více než jednu chlopeň, 4) konzervativní postup léčby IE, 5) diabetes mellitus a 6) septický šok během epizody IE (tabulka 17).

Tabulka 17. - Prediktory dlouhodobého přežívání zjištěné multivariantní Coxovou analýzou

	HR	**p**
Věk při diagnóze	1,046	0,0001
CMP	2,031	0,003
IE více chlopní	2,271	0,004
Konzervativní postup léčby IE	2,028	0,001
Diabetes mellitus	1,789	0,006
Septický šok	3,931	0,0001

Graf 4 znázorňuje pravděpodobnost přežití při indikaci KCH operace či konzervativního postupu.

Graf 4 - Vliv KCH operace na dlouhodobé přežívání pacientů s IE v multivariantní Coxově analýze



Diskuze

Role srdečního selhání, septického šoku a CMP jakožto prediktorů úmrtnosti je všeobecně známá[14]. Tyto proměnné byly prokázány jako nezávislé prediktory nemocniční mortality a také 6-měsíční úmrtnosti i u našich pacientů a jsou diskutované v přechozí části práce.

Stěžejní postavení KCH výkonu na přežívání pacientů lze aplikovat i na naše výsledky dlouhodobého přežívání, jelikož konzervativní postup v léčbě IE představoval více než dvojnásobné riziko kratšího přežívání naších pacientů (HR 2,028, p=0,001). Jak již bylo zmíněno v předchozí části textu, je všeobecně akceptováno, že někteří pacienti jsou pro svou rizikovost či vysoký věk ke KCH operaci kontraindikováni. Na toto je nutné při evaluaci našich výsledků brát ohled.

Nejpravděpodobnější příčinnou nadhodnocujícího efektu rizikového skóre 6-měsíční mortality u pacientů s rizikovým skóre 10-29 % byla role věku pacienta jakožto rizikového faktoru – 1) 46-60 let (2 body; nadhodnocení rizika o 13,6 %), 2) 61-70 let (3 body; nadhodnocení rizika o 17,4 %) a 3) >70 let (4 body; nadhodnocení rizika o 21,5 %). Vzájemné srovnání věkových skupin v našem souboru mezi sebou (tabulka 38) neprokázalo významné rozdíly v riziku 6-měsíční úmrtnosti.

6.11 Ambulantní kontrola přeživších pacientů z IKEM

Do této části byli zařazeni pouze pacienti rekrutovaní na IKEM. Z celkového počtu 62 pacientů, kteří přežili do konce sledování (září/říjen 2017), se osobně na kontrolu na IKEM nedostavili pouze čtyři z nich.

Při echokardiografickém vyšetření jsme sledovali vývoj velikosti levé komory srdeční od propuštění (end diastolický rozměr – EDD), systolickou funkci LK (ejekční frakce – EF), funkční

stav neoperovaných chlopní i chlopenních náhrad. Zajímalo nás, k jakým morfologickým změnám dochází v průběhu času na levé komoře srdeční a k jakým degenerativním změnám dochází na chlopenních náhradách (byl kvantifikován střední transprotézový gradient na chlopenních protézách). Anamnesticky jsme dále dokumentovali četnost reinfekcí a rehospitalizací pro SS, nutnost reoperace a také nutnost implantace kardiostimulátoru v období od propuštění pro IE až do konce sledování.

Median od stanovení diagnózy IE k výstupnímu vyšetření pacientů na IKEM byl 3,1 let (0,61-7,96 let).

Četnost sledovaných komplikací shrnuje tabulka 18.

Tabulka 18 - Četnost komplikací během sledovaného období

	Počet epizod do konce sledovaného období (září/říjen 2017) u 61 pacientů
Reinfekce	5 (8 %)
Rehospitalizace pro srdeční selhání	7 (12 %)
Reoperace	4 (7 %)
Implantace přístroje pro poruchu AV vedení	8 (13 %)

Po echokardiografické stránce nedošlo, až na statisticky významný pokles středního gradientu na aortální mechanické protéze, k významné změně ve sledovaných proměnných (tabulka 19).

Tabulka 19 - Sledované parametry hodnocené během echokardiografického vyšetření

	Před dimisí během epizody IE (median, min-max)	**Při výstupní kontrole (median; min-max)**	**P**
EDD LK (mm)	52 (40-73)	53 (40-97)	0,498
EF LK (%)	55 (22,5-60)	57,5 (22,5-60)	0,126
Střední gradient na aortální bioprotéze (mm Hg)	13 (6-18)	13 (8-17)	0,959
Střední gradient na aortální mech. náhradě (mm Hg)	11,5 (6-22)	10 (5-15)	0,014
Střední gradient na mitrální bioprotéze (mm Hg)	6 (4-10)	6 (3-10)	0,587
Střední gradient na mitrální mech. náhradě (mm Hg)	5 (4-7)	5 (3-7)	0,524

7. Závěry

I přes neustálé pokroky v konzervativní i chirurgické terapii infekční endokarditidy (IE) bývá tento syndrom doprovázen značnými komplikacemi a zůstává život ohrožující infekcí. Dle dostupných statistik Světové zdravotnické organizace má Česká republika celkově sedmou nejvyšší mortalitu ze všech hodnocených zemí světa spojenou s tímto onemocněním[170]. Navzdory této alarmující skutečnosti je v naší zemi zájem o tuto problematiku stále extrémně nízký. V historii českého lékařského písemnictví je kromě manuskriptů, které jsou podkladem této disertační práce[32,33], pouze jedna studie komplexněji se zabývající tématem infekční endokarditidy publikovaná v impaktovaném časopise[34]. Na základě institucionálních i multinárodních studií je známo, že klinické projevy infekční endokarditidy jsou různé v závislosti na geografické poloze, což důležitost extenzivního zkoumání tohoto onemocnění na našem území ještě více potencuje. Bez ohledu na jakýkoli výklad znění doporučení k léčbě IE je tedy nutno vycházet v našich geografických podmínkách z námi zjištěných dat.

Proto byla provedena studie místních případů IE ve dvou vedoucích zdravotnických centrech České republiky. Hlavním cílem byla analýza charakteristických rysů tohoto onemocnění na našem území a současně snaha o určení prediktorů, které jsou spojeny s rozvojem komplikací a horším přežíváním pacientů s IE.

Dle našich výsledků je nemocniční úmrtnost IE stále extrémně vysoká (22 %). Tato práce poskytuje několik unikátních zjištění, které lze aplikovat do naší klinické praxe. Správná a časná predikce komplikací IE je totiž jedinou šancí, jak snížit stále vysokou mortalitu tohoto onemocnění. V této práci přikládáme multivariantní analýzy hodnotící prediktory všech hlavních komplikací IE – paravalvulárního šíření, AV blokády, prolapsu/perforace chlopně, srdečního selhání, septického šoku, embolizace, a nemocniční úmrtnosti. Poprvé na našem území také přinášíme informace o 6-měsíční úmrtnosti i o dlouhodobém přežívání našich pacientů s IE.

Nalezli jsme několik velmi zajímavých zjištění stran predikce daných komplikací IE: 1) infekce aortální chlopenní náhrady byla významně spojena s následným paravalvulárním šířením. 2) Kouření a jeho inhibiční vliv na imunitní systém byl spojen s častějším rozvojem septického šoku. 3) Renální selhání s nutností hemodialýzy bylo pozorováno jako prediktor rozvoje AV blokády a nemocniční úmrtnosti. 4) Velikost vegetace není spojena jen s rizikem embolizace, ale i s lokálním destruktivním působením ve formě vzniku nového prolapsu/perforace chlopně a 5) Vyšší věk nepředstavoval rizikový faktor, který by byl spojený se zvýšenou 6-měsíční úmrtnosti, a tím ovlivnil výsledky validace velkého multi-národního prospektivního registru 6-měsíční úmrtnosti.

Embolizace je jednou z nejobávanějších komplikací IE, obzvláště pak CMP může mít výrazné likvidující následky. Zjistili jsme, že nejrizikovější stran možné embolizace je vegetace ≥13 mm na mitrální chlopni a IE způsobená *S. aureus*. Tím jsme také potvrdili výsledky Italského rizikového skóre, ve kterém představuje délka vegetace ≥13 mm a infekce *S. aureus* rizikové faktory embolizace. Byl pozorován stoupající lineární trend embolizací v závislosti na skóre embolizace. Současná Doporučení pro diagnostiku a léčbu IE (ESC) zmiňují pouze délku vegetace (+ její eventuelní hemodynamický dopad) a historii embolizace jako hlavní rizikové faktory embolizačních epizod, a tedy indikaci k preventivní KCH operaci. Role *S. aureus* a

přítomnost vegetace na mitrální chlopni jsou proměnné, které by měly být považovány za silné prediktory embolizace.

S. aureus představuje zcela nepochybně nejnebezpečnějšího původce epizod IE. Nebyla prokázána jeho významná souvislost jen se systémovými embolizacemi, ale také s rozvojem septického šoku. Ze všech infekčních agens byl také spojen s nejvyšší nemocniční úmrtností. Jedním z nejzajímavějších zjištění byla role KCH operace u pacientů s infekcí způsobenou právě tímto patogenem. Naše výsledky naznačují, že pokud byli pacienti s touto infekcí operováni, měli výbornou perspektivu stran 6-měsíčního přežívání. Měli dokonce 4,25x menší riziko 6-měsíčního úmrtí než operovaní pacienti bez *S. aureus*.

Důležitost KCH operace ve spojitosti s přežíváním pacientů byla prokázána ve všech segmentech naší práce – nemocniční úmrtnosti, 6-měsíční úmrtnosti a dlouhodobém přežívání. Naše výsledky proto naznačují, že individuální důkladná stratifikace rizika konzervativní a chirurgické léčby je zcela zásadní u každého pacienta s IE.

Propuštěním pacienta po přeléčené IE však ještě není zcela vyhráno, i po dimisi je totiž pacient vystaven riziku dalších komplikací. Reinfekce, rehospitalizace pro SS či reoperace jsou časté a všechny tyto komplikace jsme během výstupní kontroly evidovali. Během kontrolního echokardiografického vyšetření byly navíc některého tyto komplikace zachyceny poprvé, jako například reinfekce, či srdeční selhání při paravalvulární regurgitaci. O tyto pacienty bylo následně adekvátně postaráno.

Infekční endokarditida stále představuje velmi nebezpečné a často zákeřné onemocnění. Proto si každý případ IE zaslouží naši bedlivou pozornost. Čím více se budeme studiu tohoto onemocnění věnovat, tím vyšší šanci, jak snížit jeho stále extrémně vysokou mortalitu budeme v budoucnu mít.

8. Použitá literatura

1. HORSTKOTTE, D., FOLLATH, F., GUTSCHIK, E., et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2004, **25**(3), 267-276. ISSN 0195-668X.
2. BENEŠ, J., GREGOR, P., MOKRÁČEK, A. Infekční endokarditida: doporučené postupy diagnostiky, léčby, dispenzarizace a profylaxe. *Cor et Vasa*. 2007, **49**(11 suppl), 106-120. ISSN 0010-8650.
3. HRICAK, V., LISKA, B., KOVACKOVA, J., et al. Trends in risk factors and etiology of 606 cases of infective endocarditis over 23 years (1984-2006) in Slovakia. *Journal of Chemotherapy*. 2007, **19**(2), 198-202. ISSN 1120-009X.
4. KRECKI, R., DROZDZ, J., IBATA, G., et al. Clinical profile, prognosis and treatment of patients with infective endocarditis - a 14-year follow-up study. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej.* 2007, **117**(11-12), 512-520. ISSN 0032-3772.
5. HOEN, B., ALLA, F., SELTON-SUTY, C., et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA*. 2002, **288**(1), 75-81. ISSN 0098-7484.
6. KAMALEDEEN, A., YOUNG, C., ATTIA, R.Q. What are the differences in outcomes between right-sided active infective endocarditis with and without left-sided infection?

Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery. 2012, **14**(2), 205-208. ISSN 1569-9293.

7. RIZZI, M., RAVASIO, V., CAROBBIO, A., et al. Predicting the occurrence of embolic events: an analysis of 1456 episodes of infective endocarditis from the Italian Study on Endocarditis (SEI). *BMC Infectious Diseases [online]*. 2014, **14**, 230. [cit. 2018-01-11]. ISSN 1471-2334. Dostupné z: https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-14-230
8. PARK, L.P., CHU, V.H., PETERSON, G., et al. Validated Risk Score for Predicting 6-Month Mortality in Infective Endocarditis. *Journal of the American Heart Association [online]*. 2016, **5**(4), e003016. [cit. 2018-01-11]. ISSN 2047-9980. Dostupné z: http://jaha.ahajournals.org/content/5/4/e003016.long
9. DURACK, D.T., LUKES, A.S., BRIGHT, D.K. New criteria for the diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiografic findings. *American Journal of Medicine.* 1994, **96**(3), 200-209. ISSN 0002-9343.
10. BLUMBERG, E.A., KARALIS, D.A., CHANDRASEKARAN, K., et al. Endocarditis-associated paravalvular abscesses: do clinical parameters predict the presence of abscess? *Chest*. 1995, **107**(4), 898–903. ISSN 0012-3692.
11. MIDDLEMOST, S., WISENBAUGH, T., MEYEROWITZ, C., et al. A case for early surgery in native left-sided endocarditis complicated by heart failure: results in 203 patients. *Journal of the American College of Cardiology.* 1991, **18**(3), 663-667. ISSN 0735-1097.
12. FERNICOLA, D.J., ROBERTS, W.C. Frequency of ring abscess and cuspal infection in active infective endocarditis involving bioprosthetic valves. *American Journal of Cardiology*. 1993, **72**(3), 314–323. ISSN 0002-9149.
13. NUCIFORA, G., BADANO, L.P., VIALE, P., et al. Infective endocarditis in chronic haemodialysis patients: an increasing clinical challenge. *European Heart Journal*. 2007, **28**(19), 2307-2312. ISSN 0195-668X.
14. HABIB, G., LANCELLOTTI, P., ANTUNES, M.J., 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). *European Heart Journal.* 2015, **36**(44), 3075-3128. ISSN 0195-668X.
15. BACHOUR, K., ZMILY, H., KIZILBASH, M., et al. Valvular perforation in left-sided native valve infective endocarditis. *Clinical Cardiology [online]*. 2009, **32**(12), E55-62. [cit. 2018-01-11]. ISSN 1932-8737.
16. LEITMAN, M., DREZNIK, Y., TYOMKIN, V., et al. Vegetation size in patients with infective endocarditis. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2012, **13**(4), 330-338. ISSN 2047-2404.
17. ANNANE, D., BELLISSANT, E., CAVAILLON, J.M. Septic shock. *Lancet*. 2005, **365**(9453), 63–78. ISSN 0140-6736.
18. LEVY, R.J., DEUTSCHMAN, C.S. Evaluating myocardial depression in sepsis. *Shock*. 2004, **22**(1), 1–10. ISSN 1073-2322.
19. RUDIGER, A., SINGER, M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Critical Care Medicine.* 2007, **35**(6), 1599-1608. ISSN 0090-3493.
20. SALGADO-PABÓN, W., BRESHEARS, L., SPAULDING, A.R., et al. Superantigens are critical for Staphylococcus aureus Infective endocarditis, sepsis, and acute kidney injury. *MBio [online]*. 2013, **4**(4), e00494-13. [cit. 2018-01-11]. ISSN 2150-7511.
21. BAGAITKAR, J., DEMUTH, D.R., SCOTT, DA. Tobacco use increases susceptibility to bacterial infection. *Tobacco Induced Diseases*. 2008, **4**, 12. ISSN 1617-9625.

22. SAMRAJ, R.S., ZINGARELLI, B., WONG, H.R. Role of biomarkers in sepsis care. Shock. 2013, **40**(5), 358-365. ISSN 1073-2322.
23. HEIRO, M., NIKOSKELAINEN, J., ENGBLOM, E., et al. Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-year experience in a teaching hospital in Finland. Archives of Internal Medicine. 2000, 160(18), 2781-2787. ISSN 0003-9926.
24. DURANTE MANGONI, E., ADINOLFI, L.E., TRIPODI, M.F., et al. Risk factors for "major" embolic events in hospitalized patients with infective endocarditis. American Heart Journal. 2003, 146(2), 311-316. ISSN 0002-8703.
25. OLMOS, C., VILACOSTA, I., FERNÁNDEZ, C., et al. Contemporary epidemiology and prognosis of septic shock in infective endocarditis. *European Heart Journal.* 2013, **34**(26), 1999-2006. ISSN 0195-668X.
26. RUIZ M, SÁNCHEZ MP, DOMÍNGUEZ JC, et al. Infective endocarditis in patients receiving chronic hemodialysis: clinical features and outcome. *Journal of Heart Valve Disease*. 2005, **14**(1), 11-14. ISSN 0966-8519.
27. MARAJ, S., JACOBS, L.E., MARAJ, R., et al. Bacteremia and infective endocarditis in patients on hemodialysis. *American Journal of the Medical Sciences*. 2004, **327**(5), 242-249. ISSN 0002-9629.
28. SEXTON, D.J., SPELMAN, D. Current best practices and guidelines: assessment and management of complications in infective endocarditis. *Cardiology Clinics.* 2003, **21**(2), 273–282. ISSN 0733-8651.
29. KANG, D.H., KIM, Y.J., KIM, S.H., et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *New England Journal of Medicine.* 2012, **366**(26), 2466-2473. ISSN 0028-4793.
30. BACH, D.S. Echo/Doppler evaluation of hemodynamics after aortic valve replacement: principles of interrogation and evaluation of high gradients. JACC Cardiovascular Imaging. 2010, 3(3), 296-304. ISSN 1936-878X.
31. SOHAIL, M.R., MARTIN, K.R., WILSON, W.R., et al. Medical versus surgical management of Staphylococcus aureus prosthetic valve endocarditis. American Journal of Medicine. 2006, 119(2), 147-154. ISSN 0002-9343.
32. PAZDERNIK, M., KAUTZNER, J., SOCHMAN, J., et al.Clinical manifestations of infective endocarditis in relation to infectious agents: an 8-year retrospective study. Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky Olomouc Czech Republic. 2016, 160(2), 298-304. ISSN 1213-8118.
33. PAZDERNIK, M., BADDOUR, L.M., PELOUCH, R. Infective Endocarditis in the Czech Republic: eight Years of Experience at One of the Country's Largest Medical Centers. *Journal of heart valve disease.* 2009, **18**(4), 395-400. ISSN 0966-8519.
34. DZUPOVA, O., MACHALA, L., BALOUN, R., et al. Incidence, predisposing factors, and aetiology of infective endocarditis in the Czech Republic. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases [online*]. 2012, **44**(4), 250-255. [cit. 2018-01-15]. ISSN 1651-1980.

9. Přehled publikační činnosti autora disertační práce

a) Původní vědecké práce v impaktovaném časopise

DE SA, DDC., TLEYJEH, IM., ANAVEKAR, NS., SCHULTZ, JC., THOMAS, JM., LAHR, BD., BACHUWAR, A., PAZDERNIK, M., STECKELBERG, JM., WILSON, WR., BADDOUR, LM. Epidemiological Trends of Infective Endocarditis: a Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota. Mayo Clinic Proceedings. 2010, 85(5), 422-426. ISSN 0025-6196.

IF – 6,686

PAZDERNIK, M., BADDOUR, LM., PELOUCH, R. Infective Endocarditis in the Czech Republic: eight Years of Experience at One of the Country's Largest Medical Centers. Journal of heart valve disease. 2009, 18(4), 395-400. ISSN 0966-8519.

IF – 0,78

PAZDERNIK M, MALEK I, KOUDELKOVA E, SOCHMAN J, KAUTZNER J. Bone marrow suppression and associated consequences in patients after heart transplantation: A 6-year retrospective review. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2015 May 14. DOI: 10.5507/bp.2015.022. [Epub ahead of print] . ISSN 1213-8118.

IF – 0,894

FRANEKOVA, J., HOSKOVA, L., SECNIK, P., PAZDERNIK, M., KOTRBATA, M., KUBICEK, Z., JABOR, A. The role of timely measurement of galectin-3, NT-proBNP, cystatin C, and hsTnT in predicting prognosis and heart function after heart transplantation. Clin Chem Lab Med. 2015 Jul 30.

IF - 3.432

PAZDERNIK, M., KAUTZNER, J., SOCHMAN, J., KETTNER, J., VOJACEK, J., PELOUCH, R. Clinical manifestations of infective endocarditis in relation to infectious agents: An 8-year retrospective study. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2016 Jun;160(2):298-304

IF – 0,894

PAZDERNIK M, CHEN Z, BEDANOVA H, KAUTZNER J, MELENOVSKY V, KARMAZIN V, MALEK I, TOMASEK A, OZABALOVA E, KREJCI J, FRANEKOVA J, WAHLE A, ZHANG H, KOVARNIK T, SONKA M. Early detection of cardiac allograft vasculopathy using highly automated 3-dimensional optical coherence tomography analysis. J Heart Lung Transplant. 2018 Apr 6. pii: S1053-2498(18)31429-3. doi: 10.1016/j.healun.2018.04.002. [Epub ahead of print]

IF – 7,114

b) Ostatní práce v impaktovaném časopise

PAZDERNIK M, GABRLIKOVA A, RISKOVA T, NOVAKOVA T, HOLICKA M, KALA P, ROZHONOVA M, UDDIN H, GRAPSA J, LAUDARI S, TIWARI K. Cardiac screening in Nepal. Eur Heart J. 2018 Feb 1;39(5):339-340. doi: 10.1093/eurheartj/ehx790.

IF – 20,213

PAZDERNIK M, NETUKA I, MALY J, KETTNER J, VOSKA L, RIHA H, PIRK J, MELENOVSKY V, KAUTZNER J. A Complex Heart Team's Approach to a Patient With Giant Cell Myocarditis. Can J Cardiol. 2017 Jun 10.

IF – 4,403

FONTES-CARVALHO, R., VIDAL-PEREZ, R., PÖSS, J., ZULY, S., RACZ, I., JAKOWSKA, E., PAZDERNÍK, M. The European Society of Cardiology Cardiologists of Tomorrow initiative: building the cardiology youth for the future. European heart journal. 2013, 34(30), 2333-2334. ISSN 0195-668X.

IF – 20,213

VIDAL-PÉREZ, R., FONTES-CARVALHO, R., GARGANI, L., JANKOWSKA, E., PAZDERNÍK, M., PÖSS, J., WALLNER, M., ZUILY, S. The Cardiostars Project: inspiring the next generation of cardiologists. European heart journal. 2014, 35(15), 944-945. ISSN 0195-668X.

IF – 20,213

c) Původní vědecké práce v recenzovaném neimpaktovaném časopise

MAXIAN, R, KAUTZNER, J, MALEK, I, JABOR, A, FRANEKOVA, J, KARMAZIN, V, ZELIZKO, M, MELENOVSKY, V., PAZDERNIK, M. Early progression of cardiac allograft vasculopathy assessed by quantitative coronary angiography: A single centre prospective study. Cor et Vasa. 10.1016/j.crvasa.2017.03.002.

d) Ostatní práce v recenzovaném neimpaktovaném časopise

PAZDERNIK, M., KAUTZNER, J., KOUDELKOVÁ, E., SOCHMAN, J., BADDOUR, L. Perimyocarditis due to Yersinia enterocolitica in an adult. Infectious diseases in clinical practice. 2011, 19(3), 232-233. ISSN 1056-9103.

e) Přednášky, plakátová sdělení na odborných setkáních

Role of donor transmitted disease on early progression of cardiac allograft vasculopathy: A study using highly automated 3D optical coherence tomography analysis – Kongres České kardiologické společnosti (Brno, 2018)

Detecting Early Cardiac Allograft Vasculopathy Using Highly Automated 3D Coronary Optical Coherence Tomography Segmentation Analysis - ISHLT congress (Nice, 2018)

Prolonged DAPT therapy after STEMI – ESC congress (Barcelona, 2017)

Holiday you would never wish for (Giant cell myocarditis case) – ESC congress (Řím, 2016)

Infekční endokarditida v ČR - Kongres České kardiologické společnosti (Brno, 2016)