



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΑΤΡΩΝ
UNIVERSITY OF PATRAS

ΛΟΙΜΩΔΗΣ ΕΝΔΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ

ΣΤΕΛΙΟΣ ΑΣΗΜΑΚΟΠΟΥΛΟΣ

Αν. Καθηγητής Παθολογίας-Λοιμώξεων

Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών

Υπεύθυνος Μονάδας Ειδικών Λοιμώξεων ΠΓΝΠ

Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα

Ορισμός - επιδημιολογία

- ▶ **Ορισμός:** μικροβιακής αιτιολογίας φλεγμονή των ενδοκαρδιακών δομών που έρχονται σε επαφή με το αίμα και περιλαμβάνει εκτός από το ενδοκάρδιο, και λοιμώξεις των μεγάλων ενδοθωρακικών αγγείων και των ενδοκαρδιακών ξένων σωμάτων
- ▶ Η λοίμωξη μιας αρτηριοφλεβώδους επικοινωνίας ή στένωσης του ισθμού της αορτής ή του ανοικτού αρτηριακού πόρου με αυστηρά κριτήρια ονομάζεται ενδαρτηρίτιδα, ωστόσο έχει κοινή παθογένεια και δημιουργεί παρόμοιο κλινικό σύνδρομο
- ▶ Η **επίπτωση** της νόσου στις Η.Π.Α. κυμαίνεται μεταξύ 10.000 και 20.000 περιπτώσεων το χρόνο. Γενικά η επίπτωση της νόσου κυμαίνεται από 2-3 έως 30 νέες περιπτώσεις το χρόνο / 100.000 κατοίκους, ανάλογα με την επίπτωση χρήσης ΕΦ τοξικών ουσιών και τη μέση ηλικία του πληθυσμού
- ▶ Η **θνητότητα** από λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα κυμαίνεται από 20–30%

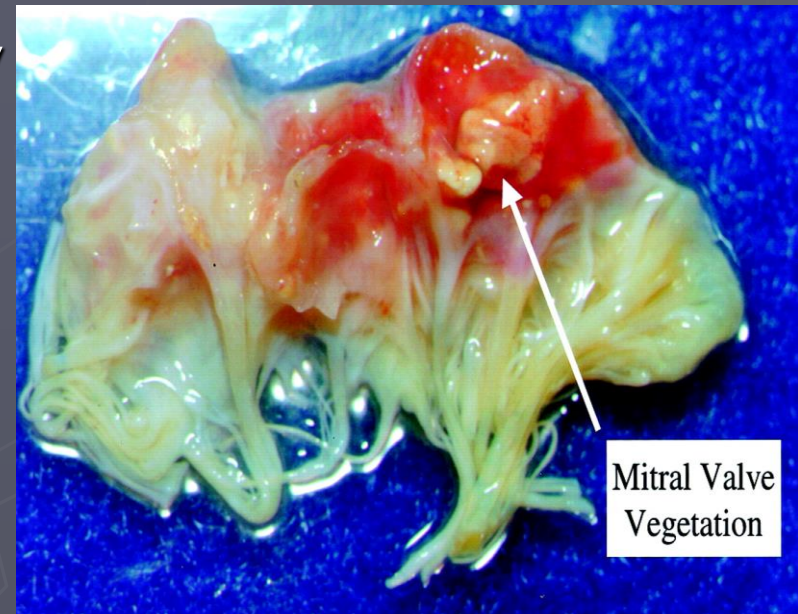
Παθολογοανατομία

- ▶ Χαρακτηριστική παθολογοανατομική βλάβη είναι η παρουσία **εκβλάστησης** επί των ενδοκαρδιακών δομών
- ▶ Τυπικά εντοπίζεται επί των γλωχίνων των καρδιακών βαλβίδων
 - Ωστόσο μπορεί να αναπτυχθεί και σε άλλες ενδοκαρδιακές δομές:
 - ▶ Τενόντιες χορδές
 - ▶ Θέσεις διαφυγών (έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος)
 - ▶ Θέσεις τραυματισμού του τοιχωματικού ενδοκαρδίου
- ▶ Στις προσθετικές βαλβίδες η εκβλάστηση εγκαθίσταται κυρίως στο δακτύλιο καθήλωσης της πρόθεσης

Παθολογοανατομία

Εκβλάστηση

- ▶ **Μακροσκοπικά:** σαν «τσαμπί σταφυλιού», ποικίλου μεγέθους, συμφυόμενου με το ενδοκάρδιο ή τη βαλβίδα χρώματος φαιού, ερυθρωπού ή καστανού
- ▶ **Μικροσκοπικά:** ινική, αιμοπετάλια, μικροοργανισμοί.



Παθογένεια εκβλάστησης

Τραυματισμός ενδοκαρδίου



Θρόμβοι αιμοπεταλίων-ινικής
(μη μικροβιακή θρομβωτική ενδοκαρδίτις)



μικροβιαμία

Προσκόλληση μικροβίων



Περαιτέρω εναπόθεση αιμοπεταλίων και ινικής

Παθогένεια

▶ Μη βακτηριακή θρομβωτική ενδοκαρδίτις

▶ Τραυματισμός ενδοκαρδίου

- πίδακας αίματος υψηλής ταχύτητας
- ροή από κοιλότητα υψηλής πίεσης σε χαμηλής
- ροή διαμέσου στενού στομίου με υψηλή ταχύτητα

▶ Υπερπηκτικές καταστάσεις

- Κακοήθειες (μαραντική ενδοκαρδίτις)
- Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη

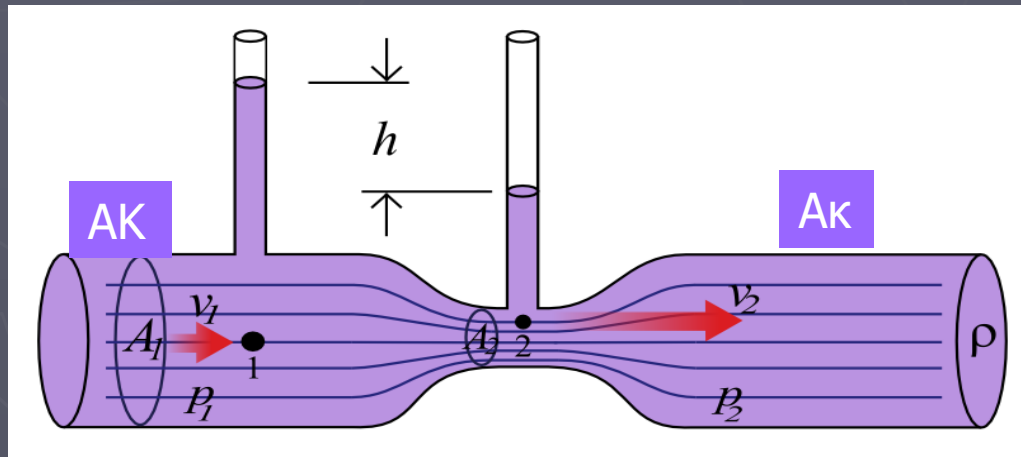
Παθογένεια

- ▶ Παράγοντες που ενέχονται στη μετατροπή της NBTE σε ΛΕ
- ▶ Συχνότητα και μέγεθος της μικροβιαμίας
 - Πυκνότητα αποικισμού με μικρόβια
 - Στοματική κοιλότητα > ουροποιητικό > γαστρεντερικό
 - Κατάσταση της επιφάνειας πρόκλησης της μικροβιαμίας
 - επιμολυσμένη > αποικισμένη
 - Έκταση του τραυματισμού
- ▶ Αντίσταση του μικροοργανισμού στους αμυντικούς μηχανισμούς
 - Τα περισσότερα αερόβια gram (+) ανθεκτικά στη δράση του συμπληρώματος
 - Τάση για προσκόλληση στο ενδοθήλιο
 - strep παράγοντες Dextran
 - staph, enterococcus, strep, Candida φέρουν υποδοχείς ινωδονεκτίνης

Παθολογένεια

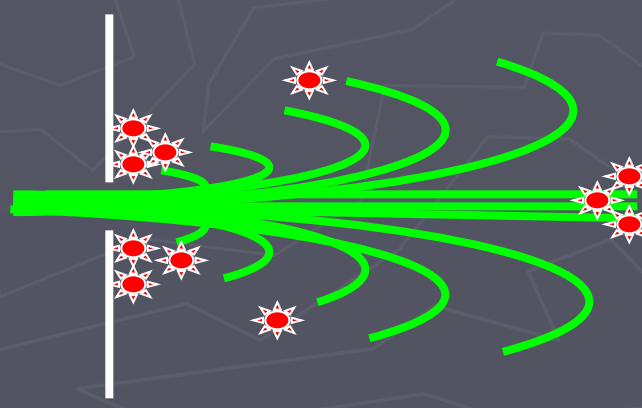
Εντόπιση εκβλαστήσεων → στα χείλη της παθολογικής βαλβίδας προς την κοιλότητα χαμηλής πίεσης ή στη θέση πρόσκρουσης του πίδακα

Η αρχή του Venturi



Ασυμπίεστα υγρά

- Αρχή διατήρησης της μάζας
- αρχή διατήρησης της ενέργειας



Παθογένεια

Άλλοι μηχανισμοί

- ▶ Οι μηχανισμοί που περιγράφηκαν ισχύουν στην υποξεία λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα
- ▶ 50-60% των περιπτώσεων οξείας λοιμώδους ενδοκαρδίτιδος δεν υπάρχει υποκείμενη καρδιακή παθολογία
- ▶ Στις περιπτώσεις αυτές ενέχονται μικρόβια με υψηλή λοιμογόνο δύναμη, όπως ο *staph. aureus*: έκφραση ινωδοδεκτίνης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, παραγωγή ιστικού παράγοντα, συνάθροιση αιμοπεταλίων

Ταξινόμηση

Έχει επικρατήσει η ταξινόμηση ανάλογα με το είδος της βαλβίδας και τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά:

- ▶ Φυσικών βαλβίδων
- ▶ Προσθετικών βαλβίδων
- ▶ Σε χρήστες ενδοφλέβιων τοξικών ουσιών
- ▶ Νοσοκομειακή

Οι κατηγορίες αυτές διαφέρουν ως προς τα μικροβιακά αίτια και την πορεία τους

Περαιτέρω ταξινόμηση

▶ Οξεία

- Προκαλείται συνήθως από *Staph. aureus*
- Προσβάλλει φυσιολογικές καρδιακές βαλβίδες
- Προκαλεί ταχεία καταστροφή της βαλβίδας
- Δημιουργεί μεταστατικές εστίες
- Αν δεν αντιμετωπιστεί επιφέρει το θάνατο σε λιγότερο από 6 εβδομάδες

▶ Υποξεία

- Προκαλείται συνήθως από τον πρασινίζοντα strept.
- Προσβάλλει παθολογικές καρδιακές βαλβίδες
- Δεν καταστρέφει συνήθως τις βαλβίδες
- Αν δεν αντιμετωπιστεί επιφέρει το θάνατο σε περισσότερο από 6 μήνες έως ένα χρόνο

Αιτιολογικοί παράγοντες

A. Ενδοκαρδίτιδα φυσικών βαλβίδων (σε μη χρήστες ΕΦ τοξικών ουσιών)

- ▶ Στρεπτόκοκκοι (55%)
 - Viridans streptococci (75%)
 - ▶ *S. sanguis* και *S. mitis*.
 - *S. gallolyticus* (πρώην *bovis*) (20%) περίπου των strept ενδοκαρδιτίδων. Το 80% αφορά άτομα >60 ετών. Περισσότεροι από το 1/3 των ατόμων αυτών έχουν μια καρκινική ή προκαρκινική βλάβη του ΓΕΣ (συνήθως Ca παχέος εντέρου)
- ▶ Σταφυλόκοκκοι (30%)
 - Ο staph aureus είναι 5-10 φορές συχνότερο αίτιο από τον staph epidermidis
 - Staph aureus → ταχεία καταστροφή βαλβίδων, αποστήματα σε πολλαπλές θέσεις, κεραυνοβόλος εξέλιξη
- ▶ Εντερόκοκκοι (6%)
 - Σε άντρες περί την ηλικία των 60 ετών με ιστορικό πρόσφατης επέμβασης, τραυματισμού ή νόσου της ουρογεννητικής οδού

A. Ενδοκαρδίτιδα φυσικών βαλβίδων (σε μη χρήστες ΕΦ τοξικών ουσιών)

(Λιγότερο συχνά αίτια)

- ▶ Μικροοργανισμοί **HACEK** (*Haemophilus* species, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, and *Kingella* species).
 - στοματοφαρυγγική χλωρίδα
 - υποξεία ενδοκαρδίτιδα / μεγάλες εκβλαστήσεις
 - δύσκολη απομόνωση (επώαση >7 έως 30 ημέρες)
- ▶ Άλλα βακτήρια: *strept pneumonia*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pseudomonas*, *Serratia marcescens*, *Clostridium perfringens*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Brucella*, *Listeria*, *Legionella*, *Corynebacterium*
- ▶ Μύκητες: *Candida* και *Aspergillus*
 - χρήστες ΕΦ τοξικών ουσιών
 - ανοσοκατασταλμένους
 - μεγάλες εύθρυπτες εκβλαστήσεις (έμβολα), βαριά πρόγνωση
- ▶ Άλλοι μικροοργανισμοί: σπειροχαίτες, ρικέτσιες (*Coxiella burnetii*), χλαμύδια (*Chlamydia psittaci*, *pneumonia*, *trachomatis*)

Αιτιολογικοί παράγοντες

Β. Ενδοκαρδίτιδα σε χρήστες ενδοφλέβιων τοξικών ουσιών

- ▶ *Staph aureus* (>50% και στο 75% προσβάλλει την τριγλώχινα)
- ▶ Στρεπτόκοκκοι και εντερόκοκκοι (20%)
- ▶ Μύκητες (5-15%, κυρίως *Candida*)
- ▶ Gram(-) βάκιλλοι (5-15%, συνήθως *Pseudomonas*)
 - Συχνά πολυμικροβιακή λοίμωξη
 - Το δέρμα είναι η συχνότερη πηγή των μικροοργανισμών και σπανιότερα η ρύπανση του ναρκωτικού
 - Συνήθως η έναρξη είναι οξεία και δεν υπάρχει υποκείμενη βαλβιδοπάθεια (80%)
 - Προσβολή βαλβίδων: τριγλώχινα (50%), αορτική (25%), μιτροειδής (20%), πολυβαλβιδική προσβολή (5%)

Αιτιολογικοί παράγοντες

Γ. Ενδοκαρδίτιδα προσθετικών βαλβίδων

- 1) **Πρώιμη:** εντός 60 ημερών από την επέμβαση, συνήθως οφείλεται σε μόλυνση της βαλβίδας κατά την επέμβαση ή σε περιεγχειρητική μικροβιαιμία
 - ▶ Σταφυλόκοκκοι (50%)
 - *Staph epidermidis* > *Staph aureus*
 - ▶ Gram(-) βάκιλλοι (15%)
 - ▶ Μύκητες (10%, συχνότερα *Candida*)
 - Η πρώιμη ενδοκαρδίτιδα προσθετικής βαλβίδας συνδυάζεται συχνά με δυσλειτουργία της βαλβίδας ή με χαλάρωσή της και κεραυνοβόλο εξέλιξη
- 2) **Ενδιάμεση (απώτερη):** έναρξη συμπτωμάτων μετά τις 60 ημέρες από την επέμβαση έως ένα χρόνο μετά. Οφείλεται κυρίως σε στρεπτοκόκκους στα πλαίσια παροδικής μικροβιαιμίας ή ίδια παθογένεια με την πρώιμη ενδοκαρδίτιδα αλλά με μακρά περίοδο επώασης
- 3) **Ώσιμη:** έναρξη μετά τους 12 μήνες από την επέμβαση. Έχει κοινά αίτια με την ενδοκαρδίτιδα φυσικής βαλβίδας από την κοινότητα

Ποια άτομα είναι επιρρεπή στην ανάπτυξη ενδοκαρδίτιδας;

- ▶ Χρήστες ΕΦ τοξικών ουσιών
- ▶ Προσθετικές καρδιακές βαλβίδες (μηχανικές ή βιοπροσθετικές)
- ▶ Συγκεκριμένες υποκείμενες καρδιακές βλάβες (συγγενείς ή επίκτητες)
- ▶ Ηλικιωμένοι (ασβεστοποιητική αορτική στένωση)
- ▶ Άλλες προδιαθεσικές καταστάσεις: κακή στοματική υγιεινή, αιμοκάθαρση επί μακρόν, σακχαρώδης διαβήτης, ΣΕΑΑ, καρκίνος

Προδιαθεσικές καρδιακές βλάβες

(Στο 50% των περιπτώσεων λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας)

► **Πρόπτωση μιτροειδούς (7-30%)** – η πιο συχνή υποκείμενη καρδιοπάθεια σε ενήλικες με λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα στην εποχή μας στις ανεπτυγμένες χώρες. Προσοχή! Αυτό αντανακλά την υψηλή επίπτωση της νόσου στον γενικό πληθυσμό και δε σημαίνει ότι η συγκεκριμένη βαλβιδοπάθεια είναι ο πιο ισχυρός προδιαθεσικός παράγοντας

❑ Συχνότητα MVP στο γενικό πληθυσμό

- 2-4%

- 20% σε νέες γυναίκες

❑ Ο **σχετικός κίνδυνος** για λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα στην πρόπτωση μιτροειδούς είναι **~3.5 – 8.2**, και αφορά κυρίως ασθενείς με ακουστικό καρδιακό φύσημα (ανεπάρκεια), (U/S ανεπάρκεια ή πάχυνση γλωχίνων), αλλά αυξημένος είναι επίσης ο κίνδυνος και σε άντρες και άτομα >45 ετών

MVP με φύσημα → επίπτωση ΛΕ 52/100.000 ασθενείς.χρόνο

MVP χωρίς φύσημα → επίπτωση ΛΕ 4.6/100,000 ασθενείς.χρόνο

Προδιαθεσικές καρδιακές βλάβες

► Ρευματική βαλβιδοπάθεια

- 20 – 25% των περιπτώσεων ΛΕ το 1970's & 80's
- 7 – 18% των περιπτώσεων σήμερα
- Εξακολουθεί να είναι η πιο συχνή προδιαθεσική καρδιοπάθεια στις αναπτυσσόμενες χώρες
- Πιο συχνά προσβάλλεται η μιτροειδής στις γυναίκες και η αορτική στους άντρες
- Η τριγλώχινά σπάνια προσβάλλεται

► Συγγενείς καρδιοπάθειες (εκτός της MVP)

- 10 – 20% των περιπτώσεων ΛΕ σε νέους ενήλικες
- 8% σε άτομα > 45 ετών
- Ανοικτός αρτηριακός πόρος, έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος, διγλώχινά αορτική (κυρίως σε άντρες > 60), τετραλογία Fallot
- Η άνευ επιπλοκών μεσοκολπική επικοινωνία δεν προδιαθέτει σε ανάπτυξη ΛΕ

Κλινική εικόνα

Α. Συμπτώματα

▶ Οξεία

- Υψηλός πυρετός με ρίγος
- Δύσπνοια
- Αρθραλγίες / μυαλγίες
- Κοιλιακό άλγος
- Πλευριτικό άλγος
- Οσφυαλγία

▶ Υποξεία

- Χαμηλός πυρετός
- Ανορεξία
- Καταβολή
- Απώλεια βάρους
- Νυχτερινές εφιδρώσεις
- Αρθραλγίες / μυαλγίες
- Κοιλιακό άλγος

Η έναρξη των συμπτωμάτων μέσα σε 2 εβδομάδες από το γενεσιουργό συμβάν (μικροβιαιμία)

Κλινική εικόνα

Β. Σημεία

Πυρετός	>95%
Φύσημα	>85%
Σπληνομεγαλία	25-60%
Κλινικώς εμφανή έμβολα	25-45%
Νευρολογικά ευρήματα	20-40%
Γραμμοειδείς αιμορραγίες	10-30%
Οζίδια του Osler	10-25%
Πληκτροδακτυλία	10-20%
Κηλίδες του Roth	<5%
Βλάβες Janeway	<5%
Σημεία καρδιακής ανεπάρκειας	~

ΠΕΤΕΧΕΙΕΣ

- Μη ειδικές
- Εντοπίζονται συνήθως στα άνω άκρα, επιπεφυκότητα, στοματικό βλεννογόνο



Γραμμοειδείς αιμορραγίες



- Μη ειδικές
- Υπονύχιες γραμμοειδείς καφέ-κόκκινες ταινίες
- Συνήθως δεν καταλαμβάνουν όλο το μήκος του όνυχος
- Συχνές σε τραυματισμό

Οζίδια του Osler



- Περισσότερο ειδικά
- Μικρά ερυθηματώδη επώδυνα οζίδια
- Συνήθως στις ράγες των δακτύλων χεριών και ποδιών
- Επιμένουν επί ώρες ή ημέρες
- Κυρίως σε υποξεία ενδοκαρδίτιδα

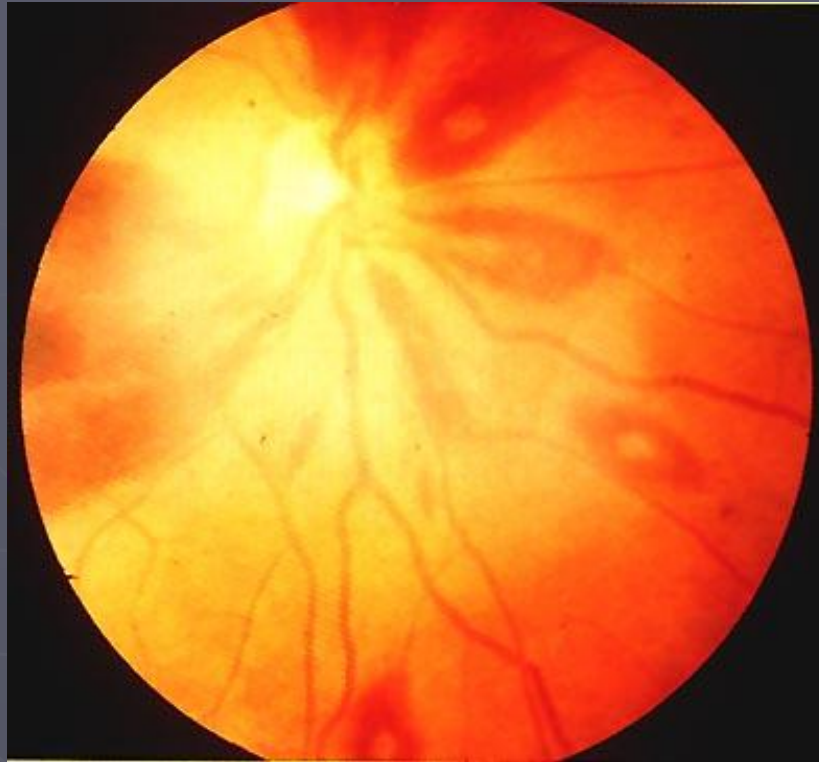


Βλάβες Janeway



- Περισσότερο ειδικά
- Μικρές ανώδυνες αιμορραγίες με ελαφρώς οζώδη χαρ/ρα
- Εντοπίζονται σε παλάμες και πέλματα
- Συχνότερα σε οξεία ενδοκαρδίτιδα

Κηλίδες του Roth



- Ωοειδείς αιμορραγίες του αμφιβληστροειδούς με ωχρό κέντρο
- Επίσης σε νοσήματα του συνδετικού ιστού και σε βαριές αναιμίες

Κλινικές εκδηλώσεις επιπλοκών

▶ Παθοφυσιολογία επιπλοκών (4 κατηγορίες)

- Εμβολικά επεισόδια
- Τοπική επέκταση της λοίμωξης
- Μεταστατική διασπορά της λοίμωξης
- Σχηματισμός ανοσοσυμπλεγμάτων

▶ (1) Εμβολικά επεισόδια (11-43%)

▶ Παράγοντες κινδύνου για δημιουργία εμβόλων

- ▶ Μεγάλες > 10 mm εκβλαστήσεις
- ▶ Υπερκινητικές εκβλαστήσεις
- ▶ Εκβλαστήσεις αρ κοιλοτήτων (πρόσθιας γλωχίνας μιτροειδούς)
- ▶ ΛΕ από μύκητες, staph aureus, Str bovis

▶ Κλινική εικόνα

- ▶ Α.Ε.Ε (20%)
- ▶ Εγκεφαλοπάθεια (10%): πολλαπλά μικροέμβολα
- ▶ Μυκωτικά ανευρύσματα (10%) – κυρίως στη μέση εγκεφαλική, συμπτώματα από πίεση
- ▶ Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου: απόφραξη στομίων αορτικού κόλπου απ' όπου εκφύονται η ΔΕ και η ΑΡ στεφανιαία
- ▶ Ισχαιμία των άκρων / οξεία αρτ. απόφραξη
- ▶ Κοιλιακό άλγος (ισχαιμία εντέρου/νέκρωση, έμφρακτο σπληνός ή νεφρού)
- ▶ Δύσπνοια (υποξυγοναιμία από πνευμονικά έμβολα)

Κλινικές εκδηλώσεις επιπλοκών

▶ (2) Τοπική επέκταση της λοίμωξης

- ▶ Καταστροφή της βαλβίδας
- ▶ Ρήξη τενοντίων χορδών
- ▶ Διάτρηση βαλβίδας / σχηματισμός συριγγίου
- ▶ Παραβαλβιδικό απόστημα: πιο συχνά σε αορτική βαλβίδα, χρήστες ΕΦ τοξικών ουσιών, *staph aureus*
- ▶ Απόστημα μυοκαρδίου: συνηθέστερα σε προσθετική βαλβίδα
- ▶ Διαταραχές αγωγής: σε παραβαλβιδικά αποστήματα
- ▶ Πυώδης περικαρδίτις: από απόστημα δαχτυλίου βαλβίδας ή απόστημα μυοκαρδίου



Εικόνα καρδιακής ανεπάρκειας ή αρρυθμίες

Κλινικές εκδηλώσεις επιπλοκών

▶ (3) Μεταστατική διασπορά της λοίμωξης

- ▶ Μεταστατικά αποστήματα
 - νεφροί, σπλήνας, εγκέφαλος, μαλακά μόρια
- ▶ Μηνιγγίτις και/ή εγκεφαλίτις
- ▶ Οστεομυελίτις σπονδυλικής στήλης
- ▶ Σηπτική αρθρίτις

▶ (4) Σχηματισμός ανοσοσυμπλεγμάτων

- ▶ Σπειραματονεφρίτις
- ▶ Αρθρίτις

Εργαστηριακές εξετάσεις

Αναιμία (ορθόχρωμη-ορθοκυτταρική)	70-90%
Αυξημένη ΤΚΕ	>90%
Λευκοκυττάρωση	20-30%
Λευκωματουρία	50-65%
Μικροσκοπική αιματουρία	30-50%
Αύξηση της κρεατινίνης	10-20%
Ανοσοσυμπλέγματα στην κυκλοφορία	65-100%
Ρευματοειδής παράγοντας	50%
Μειωμένο συμπλήρωμα	5-40%



Μη ειδικά ευρήματα

Εργαστηριακές εξετάσεις

Η απαραίτητη εξέταση αίματος



Καλλιέργεια αίματος

- ☐ Οι ασθενείς με ΛΕ έχουν θετικές αιμοκαλλιέργειες σε ποσοστό >95%
- ☐ ΟΙ ΑΙΜΟΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΕΣ ΛΑΜΒΑΝΟΝΤΑΙ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ
- ☐ Λήψη 3 δειγμάτων φλεβικού αίματος από τα άνω άκρα (10 ml αίματος σε κάθε φιάλη – και για αναερόβια μόνο στο πρώτο ζεύγος), με χρονική διαφορά στις λήψεις 1 ώρας (συνεχής μικροβιαμία) και έπειτα ξεκινάει η εμπειρική αντιμικροβιακή κάλυψη
- ☐ Προηγούμενη χορήγηση αντιβιοτικών – υποξεία νόσος –κλινικά σταθερός → διακοπή αντιβιοτικών για 2-3 ημέρες
- ☐ Ο χειρισμός αυτός δε δικαιολογείται σε ασθενείς με υπόνοια οξείας ενδοκαρδίτιδας ή αν ο ασθενής είναι σηπτικός όπου η έναρξη αγωγής είναι καθοριστικής σημασίας και δεν μπορεί να καθυστερήσει περισσότερο από 1-2 ώρες

Εργαστηριακές εξετάσεις

Ερμηνεία αποτελεσμάτων αιμοκαλλιεργείων

Θετικές αιμοκαλλιέργειες για πιθανή ενδοκαρδίτιδα:

- 1) Θετικές αιμοκαλλιέργειες για **μικροοργανισμό που τυπικά** προκαλεί λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα σε τουλάχιστον **2 ξεχωριστά δείγματα** (από διαφορετικές θέσεις φλεβοκέντησης): *viridans streptococci*, *Streptococcus bovis*, HACEK group, *Staphylococcus aureus*, *enterococcus* από την κοινότητα (απουσία πρωτογενούς εστίας)
- 2) **Εμμένουσες θετικές αιμοκαλλιέργειες** για **μη τυπικά** αλλά **συμβατά** με τη διάγνωση της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδος μικροβιακά αίτια:
 - 2 θετικές αιμοκαλλιέργειες που λήφθηκαν με διαφορά 12 ωρών
 - 3 θετικές αιμοκαλλιέργειες επί τριών ληφθέντων
 - οι περισσότερες αιμοκαλλιέργειες θετικές όταν έχουν ληφθεί 4 ή περισσότερες (με την πρώτη και την τελευταία να έχουν ληφθεί με διαφορά τουλάχιστον μιας ώρας)
- 3) Αρκεί **μία θετική αιμοκαλλιέργεια** για ***Coxiella burnetii*** (ή εναλλακτικά τίτλος IgG αντισώματος έναντι φάσεως I *Coxiella burnetii* >1:800)

Εργαστηριακές εξετάσεις

Ενδοκαρδίτις με αρνητικές αιμοκαλλιέργειες

- ❑ Προηγθείσα θεραπεία με αντιβιοτικά
- ❑ Μύκητες: το 50% των ασθενών με ενδοκαρδίτιδα από *Candida* και σχεδόν όλοι με ενδοκαρδίτιδα από *Aspergillus* ή *histoplasma* έχουν (-) καλλιέργειες
- ❑ Μικροοργανισμοί που αναπτύσσονται σε ειδικά καλλιεργητικά μέσα: *Legionella*, *Bartonella*, *Abiotrophia species*
- ❑ Μικροοργανισμοί που δεν αναπτύσσονται σε τεχνητά καλλιεργητικά μέσα: *tropheryma whippelii*, *Coxiella burnetii*, *Chlamydia psittaci*
- ❑ Μικροοργανισμοί που απαιτούν παρατεταμένη επώαση: *Brucella*, αναερόβια, HACEK

Απεικονιστικές εξετάσεις

Υπέρηχοι καρδιάς

Διαθωρακικό U/S καρδιάς

ή

Διοισοφάγειο U/S καρδιάς

- Εύκολα και μη-επεμβατική
- Στο 20% των ενηλίκων είναι τεχνικά μη ικανοποιητική λόγω παχυσαρκίας, ΧΑΠ, ανωμαλιών του θωρακικού κλωβού
- Ευαισθησία για ανάδειξη εκβλαστήσεων σε φυσική βαλβίδα 60-70%
- Ευαισθησία για ανάδειξη εκβλαστήσεων σε προσθετική βαλβίδα 25%
- Ευαισθησία για ανάδειξη μυοκαρδιακού αποστήματος 25%

- Επεμβατική, προετοιμασία, εξειδικευμένο προσωπικό
- Ευαισθησία για ανάδειξη εκβλαστήσεων σε φυσική βαλβίδα 75-95%, Ειδικότητα 85-98%
- Ευαισθησία για εκβλαστήσεις σε προσθετική βαλβίδα 75%
- Ευαισθησία για ανάδειξη μυοκαρδιακού αποστήματος 85%

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

▶ Διαθωρακική ηχοκαρδιογραφία

- Πρώτη επιλογή για την εκτίμηση φυσικών βαλβίδων σε ασθενείς που δεν είναι χρήστες ΕΦ τοξικών ουσιών και που έχουν κατάλληλη σωματοδομή

▶ Διοισογάγγειος ηχοκαρδιογραφία

- Περαιτέρω εκτίμηση ασθενών με χαμηλής διαγνωστικής αξίας διαθωρακικό (κακό ακουστικό παράθυρο)
- Προσθετικές βαλβίδες
- Υπόνοια ενδοκαρδιακών επιπλοκών σε ήδη διεγνωσμένη ενδοκαρδίτιδα (εμμένουσα μικροβιαμία ή πυρετό, υποτροπιάζοντα εμβολικά, καρδιακοί αποκλεισμοί, καρδ ανεπάρκεια, αλλαγή χαρ/ρων φυσήματος)
- Μυκηταιμία ή μικροβιαμία από *Staph aureus*

Ο ρόλος της Αξονικής και Μαγνητικής Τομογραφίας και της Πυρηνικής Ιατρικής

- Η καρδιακή αξονική αγγειογραφία συστήνεται σε ασθενείς με πιθανή ΛΕ φυσικών βαλβίδων για την αναγνώριση βαλβιδικών βλαβών και επιβεβαίωση της ΛΕ.
- Το **[18F]FDG-PET/CT(A)** και η καρδιακή αξονική αγγειογραφία συστήνονται σε πιθανή ΛΕ προσθετικής βαλβίδας για την αναγνώριση βαλβιδικών βλαβών και επιβεβαίωση της ΛΕ.
- Η καρδιακή αξονική αγγειογραφία συστήνεται σε ΛΕ φυσικών και προσθετικών βαλβίδων για την διάγνωση παραβαλβιδικών ή περιπροσθετικών επιπλοκών εάν η υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη δεν είναι διαγνωστική.
- Η απεικόνιση του εγκεφάλου και ολόκληρου του σώματος (CT, **[18F]FDG-PET/ CT**, and/or MRI) συστήνονται σε συμπτωματικούς ασθενείς με ΛΕ φυσικών ή προσθετικών βαλβίδων για να καταδείξουν περιφερικές βλάβες ή να προσθέσουν ελάχιστο κριτήριο.
- Το **WBC SPECT/CT** πρέπει να διενεργείται σε ασθενείς με υψηλή υποψία ΛΕ προσθετικής βαλβίδας όταν η υπερηχοκαρδιογραφία είναι μη διαγνωστική και το PET/CT δεν είναι διαθέσιμο.
- Η απεικόνιση του εγκεφάλου και ολόκληρου του σώματος (CT, **[18F]FDG-PET/ CT**, and/or MRI) σε ΛΕ φυσικών ή προσθετικών βαλβίδων μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο περιφερικών βλαβών σε ασυμπτωματικούς ασθενείς.

Διάγνωση

Τροποποιημένα κριτήρια του Dukes

A. Μείζονα κριτήρια

1. Μικροβιολογικά κριτήρια

- Θετικές αιμοκαλλιέργειες όπως έχει αναλυθεί

2. Απεικονιστική εξέταση θετική για ΛΕ

Βλάβες βαλβιδικές, περιβαλβιδικές/περιπροσθετικές χαρακτηριστικές για ΛΕ που ανιχνεύονται με κάποια από τις παρακάτω απεικονιστικές τεχνικές:

- α) Υπερηχοκαρδιογράφημα (διαθωρακικό ή διοισοφάγειο)
- β) Αξονική τομογραφία καρδιάς
- γ) 18F-FDG-PET/CT
- δ) WBC SPECT CT.

B. Ελάσσονα κριτήρια

- Προδιαθεσική καρδιακή βλάβη ή ΕΦ χρήση τοξικών ουσιών
- Πυρετός > 38 C
- Αγγειακά φαινόμενα: μεγάλα αρτηριακά έμβολα, σηπτικά πνευμονικά έμφρακτα, μυκωτικά ανευρύσματα, ενδοκρανιακές αιμορραγίες, βλάβες Janeway
- Ανοσολογικά φαινόμενα: σπειραματονεφρίτιδα, οζίδια Osler, κηλίδες Roth, RF
- Μικροβιολογικές ενδείξεις: (+) αιμοκ/ες που δεν πληρούν το μείζον κριτήριο, ή ορολογική ένδειξη ενεργού λοίμωξης από μ/ο που προκαλεί ενδοκαρδίτιδα
- Ηχοκαρδιογράφημα ενδεικτικό ενδοκαρδίτιδας που δεν πληρεί το μείζον κριτήριο

Διάγνωση

▶ Βέβαιη λοιμώδης ενδοκαρδίτις:

A) Παθολογοανατομικά κριτήρια

- (I) Μικροοργανισμοί: αποδεδειγμένοι με κ/ες ή ιστολογικά σε εκβλάστηση ή σε εμβληθέν τμήμα εκβλάστησης ή σε ενδοκαρδιακό απόστημα
- (II) Παθολογοανατομικές βλάβες συμβατές με ΛΕ: εκβλαστήσεις ή ενδοκαρδιακά αποστήματα με ιστολογικές βλάβες καταδεικνύουσες ενεργό ΛΕ

B) Κλινικά κριτήρια

- (I) 2 μείζονα
- (II) 1 μείζον+2 ελάσσονα
- (III) 3 ελάσσονα

▶ Πιθανή λοιμώδης ενδοκαρδίτις:

- (I) 1 μείζον+1 έλασσον
- (II) 3 ελάσσονα

▶ Απορριπτέα λοιμώδης ενδοκαρδίτις:

- (I) ύπαρξη εναλλακτικής διάγνωσης
- (II) αποδρομή του συνδρόμου της ενδοκαρδίτιδας με αντιβιοτική αγωγή για ≤ 4 ημέρες
- (III) καμιά ένδειξη ΛΕ στην καρδιοχειρουργική επέμβαση ή στη νεκροτομή μετά από αντιβιοτική αγωγή για ≤ 4 ημ
- (IV) δεν πληρούνται τα ελάχιστα κριτήρια για να χαρακτηριστεί πιθανή ΛΕ

Θεραπεία

Γενικοί κανόνες θεραπείας της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας:

- ▶ Χορήγηση αντιμικροβιακών δια της παρεντερικής οδού και στις μέγιστες δυνατές δόσεις
- ▶ Παρατεταμένη διάρκεια θεραπείας (4-6 εβδομάδες)
- ▶ Χορήγηση βακτηριοκτόνων αντιμικροβιακών
- ▶ Χορήγηση συνεργικών in vitro συνδυασμών οι οποίοι αναμένεται in vivo να προκαλούν ταχύτερο βακτηριοκτόνο αποτέλεσμα
- ▶ Απαιτείται ακριβής προσδιορισμός των MIC και MBC των παθογόνων
- ▶ Απαιτείται προσδιορισμός των επιπέδων των αμινογλυκοσιδών ή της βανκομικίνης

Θεραπεία

- ▶ Η επιλογή των αντιμικροβιακών φαρμάκων στη λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα πρέπει να είναι αιτιολογική στηριζόμενη στα αποτελέσματα των καλλιιεργειών αίματος και στο αντιβιογράμμα.
- ▶ Στον αιμοδυναμικά σταθερό άρρωστο με υπόνοια υποξείας ενδοκαρδίτιδας αναμένουμε τα αποτελέσματα των καλλιιεργειών για 48 ώρες. Εάν δεν θετικοποιηθεί κ/α τότε λαμβάνουμε άλλες 3 κ/ες και ξεκινάμε εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία
- ▶ Όταν τίθεται ύπονοια οξείας ενδοκαρδίτιδας και/ή ο ασθενής είναι αιμοδυναμικά ασταθής εφαρμόζουμε εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία μετά από λήψη 3 αιμοκαλλιιεργειών μέσα σε 1-2 ώρες

Κατευθυντήριες οδηγίες 2023



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2023) 44, 3948–4042
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad193>

ESC GUIDELINES

2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis

Developed by the task force on the management of endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC)

Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM)

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΔΟΥΣ ΕΝΔΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑΣ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ
HELLENIC SOCIETY
FOR INFECTIOUS DISEASES

Συντονιστής: Συμεών Μεταλλίδης

Παθολόγος - Λοιμωξιολόγος, Καθηγητής Τμήματος Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας Α.Π.Θ.

Διευθυντής Α΄ Παθολογικής Κλινικής ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Ομάδα Εργασίας

• Χρυσανθίδης Θεόφιλος

Παθολόγος - Λοιμωξιολόγος Διευθυντής ΕΣΥ, Α΄ Παθολογική Κλινική ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

• Μπακαϊμή Ισιδώρα

Παθολόγος - Λοιμωξιολόγος Επιμελήτρια Α΄ ΕΣΥ, Α΄ Παθολογική Κλινική ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

• Γιαννιτσιώτη Ευθυμία

Παθολόγος - Λοιμωξιολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Λαϊκό»

• Τσαχουρίδου Όλγα

Παθολόγος, Επιστημονική Συνεργάτης, Α΄ Παθολογική Κλινική ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Εμπειρική Θεραπεία

➤ Φυσικών βαλβίδων ή όψιμη προσθετικών

Πίνακας 7. Εμπειρική θεραπεία για ενδοκαρδίτιδα με αρνητικές αιμοκαλλιέργειες ή σε επείγουσα θεραπεία, πριν την ταυτοποίηση του μικροοργανισμού.

Σε ασθενείς με ΛΕ φυσικών βαλβίδων από την κοινότητα ή με όψιμη ΛΕ προσθετικών βαλβίδων (>12 μήνες από το χειρουργείο) συστήνεται η χρήση αμπικιλλίνης σε συνδυασμό με κεφτριαξόνη ή με δικλοξακιλλίνη και γενταμικίνη στις ακόλουθες δόσεις:

Δοσολογία και οδός χορήγησης

Αμπικιλλίνη	12 g/24ωρο, IV, διηρημένη σε 4-6 δόσεις
Κεφτριαξόνη	4 g/24ωρο, IV ή IM, διηρημένη σε 2 δόσεις
Δικλοξακιλλίνη:	2 g ανά 4ωρο, IV
Γενταμικίνη	3 mg/kg/24ωρο, IV ή IM, σε μία δόση

Εμπειρική Θεραπεία

➤ Πρώιμη προσθετικών βαλβίδων ή νοσοκομειακή

Σε ασθενείς με πρώιμη ΛΕ προσθετικών βαλβίδων (<12 μήνες μετά το χειρουργείο) ή νοσοκομειακή ή ΛΕ που σχετίζεται με χώρους παροχής υγείας συστήνεται η χορήγηση βανκομυκίνης ή δαπτομυκίνης σε συνδυασμό με γενταμικίνη και ριφαμπικίνη στις ακόλουθες δόσεις:

Βανκομυκίνη	30 mg/kg/24ωρο, IV, διηρημένη σε 2 δόσεις
Δαπτομυκίνη	10 mg/kg/24ωρο, IV, σε 1 δόση
Ριφαμπικίνη	900 mg/24ωρο, IV ή από του στόματος, διηρημένη σε 3 δόσεις
Γενταμικίνη	3 mg/kg/24ωρο, IV ή IM, σε μία δόση

Εμπειρική Θεραπεία

Αλλεργία στα β-λακταμικά αντιβιοτικά

Σε ασθενείς με ΛΕ φυσικών βαλβίδων από την κοινότητα ή με όψιμη ΛΕ προσθετικών βαλβίδων (>12 μήνες από το χειρουργείο) που είναι αλλεργικοί στην πενικιλίνη προτείνεται ο συνδυασμός κεφαζολίνης ή βανκομυκίνης με γενταμικίνη στις ακόλουθες δόσεις:

Κεφαζολίνη	6 g/24ωρο, IV, διηρημένη σε 3 δόσεις
Βανκομυκίνη	30 mg/kg/24ωρο, IV, διηρημένη σε 2 δόσεις
Γενταμικίνη	3 mg/kg/24ωρο, IV ή IM, σε μία δόση

Φαρμακοκινητική παρακολούθηση

4.2. Παρακολούθηση των επιπέδων της γενταμικίνης/βανκομικίνης

Τα ελάχιστα (trough) επίπεδα γενταμικίνης πρέπει να είναι κάτω από 1 $\mu\text{g/mL}$ και τα μέγιστα (peak) 3-4 $\mu\text{g/mL}$, για να προλαμβάνεται η νεφροτοξικότητα και η ωτοτοξικότητα. Τα ελάχιστα επίπεδα βανκομικίνης πρέπει να είναι μεταξύ 15-20 mg/L . Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία τα επίπεδα φαρμάκων πρέπει να ελέγχονται μία φορά την εβδομάδα, αλλά αν υπάρχουν συνδυασμοί με αμινογλυκοσίδες πρέπει να ελέγχονται 2-3 φορές την εβδομάδα.

Ενδοκαρδίτιδα με (-) κ/ες

3.5. Ενδοκαρδίτιδα με αρνητικές αιμοκαλλιέργειες

- α) Στην περίπτωση που οφείλονται σε προηγούμενη χορήγηση αντιβιοτικών (η συχνότερη αιτία ενδοκαρδίτιδας με αρνητικές αιμοκαλλιέργειες): απαιτούνται πολλαπλές αιμοκαλλιέργειες για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.
- β) Προτείνεται μακρύτερος χρόνος επώασης και ειδικές συνθήκες καλλιέργειας για ανίχνευση μικροοργανισμών όπως: *HACEK*, *Propionibacterium* sp., *Neisseria* sp., *Brucella*, *Abiotrophia*, *Campylobacter*, *Bartonella*, *Granulicatella*, *Gemella*.
- γ) Διενεργείται ορολογικός έλεγχος και PCR αίματος ή βαλβίδων σε κέντρα αναφοράς για παθογόνα όπως: *Coxiella burnetti*, *Chlamydia* sp., *Legionella*, *Tropheryma whippelii*, *Mycoplasma* ή *Bartonella* sp.

ΣΤΡΕΠΤΟΚΟΚΚΙΚή ενδοκαρδίτιδα

Oral streptococci και *Streptococcus gallolyticus* group ευαίσθητοι στην Πενικιλίνη

➤ Φυσική βαλβίδα

Πενικιλίνη: 12-18 x 10⁶ IU/24ωρο, IV, διηρημένη σε 4-6 δόσεις (4 εβδομάδες)

ή

Αμοξικιλίνη: 100–200 mg/kg/ 24ωρο, IV, διηρημένη σε 4–6 δόσεις (4 εβδομάδες)

ή

Κεφτριαξόνη: 2 g/24ωρο, IV, σε 1 δόση (4 εβδομάδες)

Σε αλλεργικούς σε β-λακτάμες Βανκομυκίνη 30 mg/kg/d σε 2 δόσεις (4 εβδομάδες)

ή σε μη επιπλεγμένη σχήμα 2 εβδομάδων με:

τα ανωτέρω σε συνδυασμό με Γενταμικίνη 3 mg/kg/24ωρο, IV, σε μία δόση

➤ Προσθετική βαλβίδα

Τα ανωτέρω (πενικιλίνη ή αμοξικιλίνη ή κεφτριαξόνη) για 6 εβδομάδες

Σε αλλεργικούς σε β-λακτάμες Βανκομυκίνη 30 mg/kg/d σε 2 δόσεις (6 εβδομάδες)

ΣΤΡΕΠΤΟΚΟΚΚΙΚή ενδοκαρδίτιδα

Oral streptococci και *Streptococcus gallolyticus* group ενδιάμεσης ευαισθησίας ή ανθεκτικοί στην Πενικιλίνη

➤ Φυσική βαλβίδα

Πενικιλίνη: 24 x 106 IU/24ωρο, IV, διηρημένη σε 4-6 δόσεις (4 εβδομάδες)

ή

Αμοξυκιλλίνη: 100–200 mg/kg/ 24ωρο, IV, διηρημένη σε 4–6 δόσεις (4 εβδομάδες)

ή

Κεφτριαξόνη: 2 g/24ωρο, IV, σε 1 δόση (4 εβδομάδες)

+

Γενταμικίνη 3 mg/kg/24ωρο, IV, σε μία δόση (2 εβδομάδες)

Σε αλλεργικούς σε β-λακτάμες Βανκομυκίνη 30 mg/kg/d σε 2 δόσεις (4 εβδομάδες)

➤ Προσθετική βαλβίδα

Πενικιλίνη: 24 x 106 IU/24ωρο, IV, διηρημένη σε 4-6 δόσεις (6 εβδομάδες)

ή

Αμοξυκιλλίνη: 100–200 mg/kg/ 24ωρο, IV, διηρημένη σε 4–6 δόσεις (6 εβδομάδες)

ή

Κεφτριαξόνη: 2 g/24ωρο, IV, σε 1 δόση (6 εβδομάδες)

+

Γενταμικίνη 3 mg/kg/24ωρο, IV, σε μία δόση (2 εβδομάδες)

Σε αλλεργικούς σε β-λακτάμες Βανκομυκίνη 30 mg/kg/d σε 2 δόσεις (6 εβδομάδες) + Γενταμικίνη (2 εβδομάδες)

Σταφυλοκοκκική ενδοκαρδίτιδα

Σταφυλόκοκκοι ευαίσθητοι στη μεθικιλίνη

➤ Φυσική βαλβίδα

Δικλοξακιλλίνη: 2 g x 6, IV

ή

Κεφαζολίνη 2 g x 3, IV

➤ Μεταλλική βαλβίδα

Δικλοξακιλλίνη ή κεφαζολίνη (ως ανωτέρω) (6 εβδομάδες)

+

ΡΙφαμπικίνη 300 mg x 3 (6 εβδομάδες)

+

Γενταμικίνη 3 mg/Kg σε 1 δόση (2 εβδομάδες)

Σε αλλεργία στην πενικιλίνη:

Σε ασθενείς με ΛΕ φυσικών ή προσθετικών βαλβίδων από σταφυλοκόκκους ευαίσθητους στην μεθικιλίνη που είναι αλλεργικοί στην πενικιλίνη χορηγείται αντί της κλοξακιλλίνης → **κεφαζολίνη 2 g x 3**

Σταφυλοκοκκική ενδοκαρδίτιδα

Σταφυλόκοκκοι ευαίσθητοι στη μεθικιλίνη

Σε αλλεργία στην πενικιλίνη, μπορούν να χρησιμοποιηθούν και τα κάτωθι:

➤ Σε φυσικές βαλβίδες

Δαπτομυκίνη 10 mg/kg/24ωρο, IV, σε μία δόση

+

Κεφταρολίνη 600 x 3, IV

ή Φωσφομυκίνη 2-3 g x 4 IV

➤ Σε προσθετικές βαλβίδες

Δαπτομυκίνη 10 mg/kg/24ωρο, IV, σε μία δόση (6 εβδομάδες)

+

Κεφταρολίνη 600 x 3, IV (6 εβδομάδες)

ή Φωσφομυκίνη 2-3 g x 4 IV (6 εβδομάδες)

+

ΡΙφαμπικίνη 300 mg x 3 (6 εβδομάδες)

+

Γενταμικίνη 3 mg/kg x 1 (2 εβδομάδες)

Σταφυλοκοκκική ενδοκαρδίτιδα

Σταφυλόκοκκοι ανθεκτικοί στη μεθικιλίνη

➤ Φυσική βαλβίδα

Βανκομυκίνη 30–60 mg/kg/day i.v. in 2–3 doses (4-6 εβδομάδες)

ή

Daptomycin 10 mg/kg/day i.v. in 1 dose (4-6 εβδομάδες)

+

Cloxacillin (2g x 6) OR Ceftaroline (60 mg x3) OR Fosfomycin (2-3g x 4) (4-6 εβδομάδες)

➤ Μεταλλική βαλβίδα

Βανκομυκίνη 30–60 mg/kg/day i.v. in 2–3 doses (6 εβδομάδες)

+

ΡΙφαμπικίνη 900–1200 mg/day i.v. or orally in 2 or 3 divided doses (6 εβδομάδες)

+

Γενταμικίνη 3 mg/Kg σε 1 δόση (2 εβδομάδες)

Εντεροκοκκική ενδοκαρδίτιδα

- E. Faecalis (80-90%)
 - E. Faecium(10-15%)
- 90% κλινικών δειγμάτων
- Other: *Enterococcus avium*, *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus casseliflavus*, *Enterococcus durans*, *Enterococcus raffinosus*, and *Enterococcus mundtii*.
- Resistance to vancomycin → VRE (E. faecium)

Εντερόκοκκος και αντοχή στα β-λακταμικά

INTRINSIC RESISTANCE: Enterococci begin with intrinsic resistance to most β -lactam antibiotics because of **low affinity penicillin binding proteins (PBPs)**, which enable them to synthesize cell wall components even in the presence of modest concentration of most β -lactam antibiotics.

Αντοχή σε αμινογλυκοσίδες και συνεργική δράση αμινογλυκοσιδών

- **Ενδογενής αντοχή:** Enterococci παρουσιάζουν χαμηλού επιπέδου ενδογενή αντοχή σε όλες τις αμινογλυκοσίδες (MIC 6 to 48 mgm/ml) λόγω χαμηλής πρόσληψης των παραγόντων αυτών ενδοκυττάρια
- Λόγω της χαμηλού επιπέδου ενδογενούς αντοχής στους αμινογλυκοσίδες αυτές είναι αναποτελεσματικές ως μονοθεραπεία
- Εμφανίζουν όμως **συνεργική δράση** με αντιβιοτικά που δρουν στο κυτταρικό τοίχωμα (πενικιλίνη – βανκο) παράγοντας **βακτηριοκτόνο αποτέλεσμα**

Υψηλού επιπέδου επίκτητη αντοχή σε αμινογλυκοσίδες

- **Επίκτητη υψηλού επιπέδου αντοχή:** στελέχη εμφανίζουν επίκτητη υψηλού επιπέδου αντοχή στις αμινογλυκοσίδες (υψηλά MICs) καταργώντας ουσιαστικά το ρόλο τους ως συνεργικά αντιβιοτικά
- HLAR επάγεται από μια σειρά τροποποιητικών των αμινογλυκοσιδών ενζύμων τα οποία κωδικοποιούνται από πλασμίδια και έτσι η αντοχή μεταβιβάζεται
- Η υψηλού επιπέδου αντοχή στην **gentamycin ορίζεται από MIC > 128** και προδικάζει αντοχή και στις άλλες αμινογλυκοσίδες πλην της **στρεπτομυκίνης όπου η HLAR ορίζεται στο επίπεδο MIC > 512 µgr/ml**
- Συνεργική δράση αμινογλυκοσιδών και συνεπώς έλεγχος για υψηλού επιπέδου αντοχή πρέπει να γίνεται σε στελέχη που απομονώνονται από **αίμα-ΕΝΥ-οστά-αρθρώσεις** (όχι σε ούρα τραύματα που δεν απαιτείται συνδυασμός)

Αντοχή σε γλυκοπεπτίδια

- Resistance to vancomycin develops through alteration of its binding site, the D-alanyl-D-alanine terminus of cell wall precursors. Production of **D-alanyl-D-lactate-ending peptidoglycans**, for which **vancomycin has significantly reduced affinity**, confers **high-level vancomycin resistance**, primarily seen in *E. faecium*. The vancomycin–resistance gene clusters that encode high-level resistance can disseminate to other bacterial species
- Επίκτητη αντοχή στους εντερόκοκκους με 6 γονότυπους και αντίστοιχους φαινότυπους: vanA, B, C, D, E G
 - Η vanA είναι επαγωγήσιμη και πλασμιδιακή, αφορά τη βανκομυκίνη και την τεϊκοπλανίνη
 - Όλες οι λοιπές είναι χρωμοσωμιακές.
 - Οι vanB, C, E, G δεν αφορούν την τεϊκοπλανίνη, αλλά οι B, E, G είναι επαγωγήσιμες για την τεϊκο
- In the 2006 report from the Clinical and Laboratory Standards Institute, the following MIC definitions were used for vancomycin susceptibility and resistance in enterococci [1]:
 - Vancomycin susceptible – ≤ 4 mcg/mL
 - Vancomycin resistant – ≥ 32 mcg/mLAn MIC of 8 to 16 mcg/mL was considered vancomycin intermediate

Εντεροκοκκική ενδοκαρδίτιδα

Αλλαγές στις νέες οδηγίες

- Πρώτον, σε αρκετές μελέτες κοόρτης που αφορούσαν λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα από *Enterococcus faecalis* (ΙΕ) και περιελάμβαναν εκατοντάδες περιπτώσεις, παρατηρήθηκε ότι ο συνδυασμός **αμπικιλίνης με κεφτριαξόνη** είναι εξίσου αποτελεσματικός με τον συνδυασμό αμπικιλίνης και γενταμικίνης για την ΙΕ από *E. faecalis* χωρίς υψηλού επιπέδου αντοχή στις αμινογλυκοσίδες (non-HLAR). Επομένως, αυτός ο συνδυασμός είναι η επιλογή προτίμησης για τη θεραπεία τόσο της λοιμώδους όσο και της προσθετικής ενδοκαρδίτιδας (NVE και PVE) που προκαλούνται από ***E. faecalis* με HLAR**. Αυτή η διπλή θεραπεία β-λακτάμης δεν είναι αποτελεσματική έναντι του *E. Faecium*.
- Δεύτερον, η συνολική ημερήσια δόση γενταμικίνης μπορεί να χορηγείται σε **μία μόνο ημερήσια δόση** αντί για τις 2 ή 3 διαιρεμένες δόσεις που προηγουμένως συνιστώνταν, και η διάρκεια της θεραπείας με γενταμικίνη για την ΙΕ από *E. faecalis* χωρίς HLAR μπορεί να μειωθεί με ασφάλεια **από 4-6 εβδομάδες σε 2 εβδομάδες**, μειώνοντας έτσι τα ποσοστά νεφροτοξικότητας σε πολύ χαμηλά επίπεδα. Μετά από 10-14 ημέρες θεραπείας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εξωνοσοκομειακής παρεντερικής ή από του στόματος αντιβιοτικής θεραπείας εάν ο ασθενής είναι κλινικά σταθερός.

Εντεροκοκκική ενδοκαρδίτιδα

Στελέχη ευαίσθητα σε β-λακτάμες χωρίς HLAR

- **Φυσική ή προσθετική βαλβίδα**, επιπλεγμένη φυσικής βαλβίδας, διάρκεια συμπτωμάτων > 3 μήνες

Αμπικιλλίνη* 2g x 6 (ή 3g x 4) (6 εβδομάδες)

+

Κεφτριαζόνη 2g x 2 (6 εβδομάδες)

ή

Αμπικιλλίνη 2g x 6 (ή 3g x 4) (6 εβδομάδες)

+

Γενταμικίνη 3 mg/Kg σε 1 δόση (2 εβδομάδες)

*ή IV amoxicillin 200 mg/kg/d in 4-6 doses

Εντεροκοκκική ενδοκαρδίτιδα

Στελέχη ευαίσθητα σε β-λακτάμες με HLAR

➤ Φυσική ή προσθετική βαλβίδα

Αμπικιλλίνη* 2g x 6 (ή 3g x 4) (6 εβδομάδες)

+

Κεφτριαξόνη 2g x 2 (6 εβδομάδες)

*ή IV amoxicillin 200 mg/kg/d in 4-6 doses

Εντεροκοκκική ενδοκαρδίτιδα

Στελέχη ανθεκτικά σε β-λακτάμες

➤ Φυσική ή προσθετική βαλβίδα

Βανκομυκίνη 15 mg/kg x 2 (6 εβδομάδες)

+

Γενταμικίνη 3 mg/Kg σε 1 δόση (2 εβδομάδες)

Εντεροκοκκική ενδοκαρδίτιδα

Στελέχη ανθεκτικά σε βανκομυκίνη (VRE)

➤ Φυσική ή προσθετική βαλβίδα

Δαπτομυκίνη 10-12 mg/kg x 1 (6 εβδομάδες)

+

Αμπικιλλίνη 300 mg/kg/d in 4-6 doses

ή

Φωσφομυκίνη 3g x 4

ή

Κεφταρολίνη 600 mg x 3

ή

Ερταπενέμη 2g x 1 (IV or IM)

ΗΑCΕΚ ενδοκαρδίτιδα

Πίνακας 8. Θεραπεία ενδοκαρδίτιδας από μικροοργανισμούς της ομάδας ΗΑCΕΚ.

- Κεφτριαξόνη: 2 g, IV, ανά 24ωρο, επί 4 εβδομάδες ή
- Άμπικιλλίνη-σουλπακτάμη: 3 g, IV, ανά 6ωρο, αμφότερα σε συνδυασμό με
- γενταμικίνη: 1 mg/kg, IV, ανά 8ωρο, επί 4 εβδομάδες

Άσθενείς με προσθετικές βαλβίδες ή άλλα προσθετικά υλικά πρέπει να θεραπεύονται για 6 εβδομάδες

Ειδικά αίτια ενδοκαρδίτιδας

Παθογόνο	Προτεινόμενη Θεραπεία	Έλεγχος αποτελέσματος Θεραπείας
<i>Brucella</i> sp.	Δοξυκυκλίνη (200 mg/24ώρο) και τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη: (960 mg/12ωρο) με ριφαμπικίνη (300– 600 mg/24ώρο) για ≥3–6	Η επιτυχία της θεραπείας ορίζεται ως τίτλος αντισωμάτων <1:60. Μερικοί συγγραφείς προτείνουν την προσθήκη γενταμικίνης για τις 3 πρώτες εβδομάδες.
<i>Coxiella burnetii</i> (πυρετός Q)	Δοξυκυκλίνη (200 mg/24ώρο) με υδροξυχλωροκίνη (200–600 mg/24ωρο) από του στόματος για >18 μήνες θεραπείας	Η επιτυχία της θεραπείας ορίζεται ως τίτλος αντισωμάτων φάσης I IgG <1:400, και IgA και IgM <1:50
<i>Bartonella</i> sp.	Δοξυκυκλίνη (200 mg/ώρο) από του στόματος για 4 εβδομάδες μαζί με γενταμικίνη (3 mg/24ώρο), IV, για 2 εβδομάδες	Θεραπευτική επιτυχία σε ποσοστό >90%
<i>Legionella</i> spp.	Levofloxacin (500 mg/12ώρο), IV ή από του στόματος για ≥6 εβδομάδες ή κλαριθρομυκίνη (500 mg/12ώρο), IV, για 2 εβδομάδες και μετά από του στόματος για 4 εβδομάδες μαζί με ριφαμπικίνη (300–1200 mg/24ώρο)	Άγνωστη η καταλληλότερη θεραπεία
<i>Mycoplasma</i> spp.	Levofloxacin (500 mg/12ώρο), IV ή από του στόματος για ≥6 μήνες	Άγνωστη η καταλληλότερη θεραπεία
<i>T. whipplei</i> (Whipple's disease)	Δοξυκυκλίνη (200 mg/24ώρο) με υδροξυχλωροκίνη (200– 600 mg/24 ώρο) από του στόματος για >18 μήνες θεραπείας	Μακροχρόνια θεραπεία, άγνωστη η διάρκεια θεραπείας

Μυκητική ενδοκαρδίτιδα

Πίνακας 10. Θεραπεία ενδοκαρδίτιδας από μύκητες.

Candida sp., κ.ά.

Εχινοκανδίνες ή Λιποσωμική αμφοτερικίνη Β (L-AMB). Ανάγκη για πρώιμη χειρουργική επέμβαση

Aspergillus sp.

Θεραπεία εκλογής:

Ανάγκη για πρώιμη έναρξη Βορικοναζόλης: 6 mg/kg/12ωρο την πρώτη ημέρα στη χειρουργική επέμβαση και συνέχιση με 4 mg/kg/12ωρο.

Εναλλακτικά: L-AMB, ABLC, κασποφουγκίνη, μικαφουγκίνη, ποσαконаζόλη, ιτραконаζόλη

Ενδείξεις χειρουργικής αντιμετώπισης

► Φυσικές βαλβίδες

- Καρδιακή ανεπάρκεια λόγω οξείας ανεπάρκειας αορτής ή μιτροειδούς
- Επίμονη βακτηριαιμία ή πυρετός >8-10 d παρά την επαρκή αντιμικροβιακή αγωγή
- Μυκητιασική ενδοκαρδίτις
- Ανεξέλεγκτη τοπική λοίμωξη: αποστήματα, ψευδοανευρύσματα, συρίγγια, ρήξη βαλβίδων, μυοκαρδίτιδα, απόστημα μυοκαρδίου, διαταραχές αγωγιμότητας
- Ένα ή περισσότερα μείζονα **εμβολικά φαινόμενα** κατά τις πρώτες δύο εβδομάδες της θεραπείας, ιδιαίτερα αν παραμένει εκβλάστηση ή αυξάνει σε μέγεθος μετά από συστηματική εμβολή
- Συμμετοχή μικροοργανισμών οι οποίοι συνήθως δε θεραπεύονται μόνο με αντιβιοτική αγωγή (*Brucella*, *Coxiella*) ή μικροοργανισμών που έχουν υψηλό δυναμικό για ταχεία καταστροφή της βαλβίδας (*Staph aureus*, *Pseudomonas*, *Serratia* sp)
- Εκβλαστήσεις >10 mm στη μιτροειδή ή αν αυξάνονται σε μέγεθος παρά την αντιμικροβιακή αγωγή ή «φιλούσες εκβλαστήσεις» μιτροειδούς, ή >20 mm **τριγλώχινα** και μετά από υποτροπιάζουσες πνευμονικές εμβολές
- Υποτροπιάζουσα ενδοκαρδίτιδα με τον ίδιο μικροοργανισμό

► Προσθετικές βαλβίδες

- Πρώιμη ενδοκαρδίτιδα προσθετικής βαλβίδας (<2 μήνες από το χειρουργείο)
- Ασταθής προσθετική βαλβίδα: περιβαλβιδικές διαφυγές, σχηματισμός αποστημάτων, μεγάλες εκβλαστήσεις >10mm, επίμονα θετικές καλλιέργειες

Ο ρόλος της αντιπηκτικής αγωγής

▶ Φυσικές βαλβίδες

ΑΝΤΕΝΔΕΙΚΝΥΤΑΙ: αυξημένος κίνδυνος εγκεφαλικής αιμορραγίας

▶ Προσθετικές βαλβίδες

Υπέρ

κίνδυνος θρόμβωσης
της πρόθεσης

Κατά

αυξημένος κίνδυνος θανατηφόρου
εγκεφαλικής αιμορραγίας (Staph aureus)



1) Διακοπή αντιπηκτικών στη σηπτική φάση της ενδοκαρδίτιδας προσθετικής βαλβίδας από Staph aureus

2) Διακοπή αντιπηκτικών για 2 εβδομάδες όταν ενδοκαρδίτιδα προσθετικής βαλβίδας από Staph aureus επιπλέκεται από **εμβολικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο**

Σημείωση: Τα αντιαιμοπεταλιακά δε βοηθούν (όχι έναρξη, αν λαμβάνει ήδη συνεχίζει)

*«Κάλλιον του θεραπεύειν το
προλαμβάνειν»*

Ιπποκράτης



Προφύλαξη

Πίνακας 13. Καταστάσεις υψηλού κινδύνου όπου συνιστάται προφύλαξη από ΛΕ.

- Προσθετικές καρδιακές βαλβίδες, συμπεριλαμβανομένων των βιοπροσθετικών και των ομοιομοσχευμάτων
- Ιστορικό προηγηθείσας ενδοκαρδίτιδας
- Συγγενείς κυανωτικές καρδιοπάθειες, μη διορθωμένες χειρουργικά ή χωρίς πλήρη χειρουργική αποκατάσταση
- Συγγενείς καρδιοπάθειες που διορθώθηκαν πλήρως, μόνο τους πρώτους 6 μήνες μετά την τοποθέτηση (χειρουργική ή διαδερμική) προσθετικού υλικού
- Συγγενής καρδιοπάθεια όπου υπάρχει υπολειμματική βλάβη στο σημείο εμφύτευσης προσθετικού υλικού ή συσκευής
- Χειρουργικά διορθωμένες επικοινωνίες (shunt) μεταξύ συστηματικής και πνευμονικής κυκλοφορίας

Στους ασθενείς **μετρίου κινδύνου** η προφύλαξη **δεν** συνιστάται και εναπόκειται στην κρίση του θεράποντος ιατρού.

- Μη κυανωτικές συγγενείς καρδιακές παθήσεις (εκτός από δευτερογενές έλλειμμα τύπου ASD), συμπεριλαμβανομένης δίπτυχης αορτικής βαλβίδας
- Ρευματικές και άλλες επίκτητες βαλβιδοπάθειες, ακόμη και μετά τη χειρουργική διόρθωσή τους
- Πρόπτωση μιτροειδούς με συνοδό ανεπάρκεια ή σοβαρού βαθμού πάχυνση των γλωχίνων
- Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

Προφύλαξη

Πίνακας 14. Προφύλαξη από ΛΕ και οδοντιατρικές επεμβάσεις ή χειρισμοί.¹

A. Συνιστάται αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη σε:

- Εξαγωγές οδόντων
- Περιοδοντικές επεμβάσεις συμπεριλαμβανομένης και της χειρουργικής αποτρύγωσης και απόξεσης ριζικών επιφανειών, της ανίχνευσης βάθους περιοδοντικού θυλάκου με την περιοδοντική μύλη και της επανεξέτασης όταν γίνεται συμπληρωματική θεραπεία
- Τοποθέτηση οδοντικών εμφυτευμάτων και επανεμφύτευση οδόντων που έχουν εγγομφωθεί
- Ενδοδοντική θεραπεία ή χειρουργικές επεμβάσεις που διενεργούνται πέραν του ακρορριζίου
- Υποουλική τοποθέτηση αντιβιοτικών ινών ή ταινιών
- Αρχική τοποθέτηση αντιβιοτικών ινών ή ταινιών
- Ενδοσυνδεσμική τοπική αναισθησία
- Καθαρισμός οδόντων ή εμφυτευμάτων όπου αναμένεται αιμορραγία

B. Δεν συνιστάται αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη σε όλους τους υπόλοιπους οδοντιατρικούς χειρισμούς²

Προφύλαξη

Πίνακας 15. Συστάσεις για τη χορήγηση αντιβιοτικών για προφύλαξη από τη ΛΕ σε οδοντιατρικές πράξεις υψηλού κινδύνου

Κατάσταση	Αντιβιοτικό	Μια δόση 30-60 λεπτά πριν την επέμβαση	
		Ενήλικες	Παιδιά
Χωρίς αλλεργία σε πενικιλίνη ή αμπικιλίνη	Αμοξικιλίνη	2 g, PO	50 mg/kg, PO
	Αμπικιλίνη	2 g, IM ή IV	50 mg/kg, IV ή IM
	Κεφαζολίνη ή	1 g, IM ή IV	50 mg/kg, IV ή IM
	Κεφτριαξόνη		
Αλλεργία σε πενικιλίνη ή αμπικιλίνη	Αζιθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη	500 mg, PO	15 mg/kg, PO
	Doxycycline	100 mg, PO	<45 kg: 2,2 mg/Kg, PO >45 kg: 100 mg, PO
	Κεφαζολίνη ή	1 g, IV ή IM	50 mg/kg, IV ή IM
	Κεφτριαξόνη		

Συμπερασματικά

- ▶ «Μεγάλος μίμος»
- ▶ Ειδικά στην υποξεία λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα ισχύει η γνωστή ρήση: «ο δεύτερος γιατρός είναι καλύτερος από τον πρώτο»
- ▶ Ο ασθενής με ενδοκαρδίτιδα χρειάζεται πάνω απ' όλα έναν καλό γιατρό να θέσει τη διάγνωση της νόσου του