



REDAKTOR DZIAŁU
prof. dr hab. n. med.
Janina Stępińska
Klinika Wad
Nabytych Serca
i Klinika
Intensywnej Terapii
Kardiologicznej
Instytutu Kardiologii
w Warszawie-Aninie

Szanowni Państwo,

Zalecenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego istotnie zmieniły profilaktykę infekcyjnego zapalenia wsierdza, kładą również nacisk na współpracę klinicystów z mikrobiologami. Stąd artykuł Pani dr n. biol. Urszuli Łopaciuk, mikrobiologa z Instytutu Kardiologii. W artykule znajdziecie Państwo nie tylko odpowiedź na pytanie dlaczego wprowadzono takie zmiany, ale również opinię doświadczonego mikrobiologa na temat nowych zasad profilaktyki.

Janina Stępińska

Zmiany w zasadach profilaktyki infekcyjnego zapalenia wsierdza – wytyczne ESC 2009

Urszula Łopaciuk

Instytut Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia
Stefana Kardynała Wyszyńskiego,
Zakład Mikrobiologii i Monitorowania Zakażeń
Szpitalnych

Adres do korespondencji:

Instytut Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia
Stefana Kardynała Wyszyńskiego,
Zakład Mikrobiologii i Monitorowania Zakażeń
Szpitalnych
ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa
e-mail: ulopaciuk@ikard.pl

Kardiologia po Dyplomie 2010; 9 (11): 57-60

Opublikowana w 2009 roku nowa wersja wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotycząca zapobiegania, rozpoznawania i leczenia infekcyjnego zapalenia wsierdza wprowadza rewolucyjne zmiany w zasadach i wskazaniach do profilaktyki antybiotykowej IZW. Przez ponad 50 lat profilaktyczne stosowanie antybiotyków u chorych z grup ryzyka rozwoju infekcyjnego zapalenia wsierdza było standardową praktyką kardiologiczną i stomatologiczną. Ryzyko to było klasyfikowane jako duże (IZW w wywiadzie, protezy, wady wrodzone), pośrednie (nabyte wady zastawkowe, wypadanie płatków zastawki mitralnej z niedomykalnością [IM], kardiomiopatia przerostowa, dwupłatkowa zastawka aortalna) oraz małe (ASD, stan po korekcji ASD, VSD, PDA, wypadanie płatków zastawki mitralnej bez IM, stan po CABG, stan po wszczepieniu stymulatora lub ICD). Wcześniejsze standardy zalecały profilaktykę przeciwbakteryjną w grupie chorych dużego i pośredniego ryzyka w przypadku wykonywania większości procedur stomatologicznych, zabiegów w obrębie układu oddechowego, dróg żółciowych, dróg moczowych i procedur gastrologicznych. Obecne wytyczne ogranicza-

ją stosowanie profilaktyki antybiotykowej jedynie do chorych z grupy dużego ryzyka, u których wykonywane są zabiegi stomatologiczne na błonie śluzowej dziąseł i w okolicy przywierzchołkowej zębów lub w czasie których dochodzi do naruszenia śluzówki jamy ustnej [1,2]. Podobne zalecenia zostały opublikowane przez American Heart Association w 2007 roku. Oba towarzystwa naukowe za najważniejsze uznały zmiany dotyczące zasad profilaktyki antybiotykowej [1-3].

Zgodnie z danymi z piśmiennictwa infekcyjne zapalenie wsierdza rozpoznawane jest najczęściej u chorych w wieku 36-69 lat, a częstość jego występowania szacuje się na 3,6 przypadku na 100 000 osobolat (zakres 0,3-22,4). Częstość występowania IZW wzrasta z wiekiem od 5 przypadków na 100 000 osobolat u osób poniżej 50 r.ż. do 15 przypadków wśród osób w wieku powyżej 65 lat. Śmiertelność szpitalną z powodu infekcyjnego zapalenia wsierdza ocenia się na 16% (zakres 11-26%) [4]. Mimo znacznego postępu w rozpoznawaniu i leczeniu IZW w ostatnich 30 latach nie stwierdzono zmniejszenia zapadalności na tę chorobę oraz śmiertelności z nią związanej, obserwuje się jednak istotne zmiany demograficzne w populacji chorych. Infekcyjne zapalenie wsierdza obecnie najczęściej rozpoznaje się u osób starszych z miażdżycą naczyń, pacjentów hemodializowanych, biorców narządów i osób przewlekle leczonych dożylnie, w tym narkomanów. Obserwuje się również wzrost częstości IZW rozwijającego się jako następstwo inwazyjnych procedur medycznych u chorych bez wad zastawkowych, z nierozpoznaną wcześniej chorobą zastawkową i ze sztucznymi zastawkami [2]. W ostatnich latach stwierdza się także zmianę czynników etiologicznych zapalenia wsierdza. W krajach rozwiniętych notuje się spadek liczby zakażeń o etiologii paciorkowcowej i wzrost częstości występowania IZW wywołanego przez gronkowce, zwłaszcza przez *Staphylococcus aureus* [2,4]. Uważa się, że do zapalenia wsierdza dochodzić może u 13-25% chorych z bakteriecią o etiologii *Staphylococcus aureus*, często związaną z inwazyjnymi procedurami medycznymi [5]. Coraz częściej również wśród czynników etiologicznych IZW wymienia się drobnoustroje wewnątrzkomórkowe (*Coxiella burnetii*, *Bartonella*, *Chlamydia*).

Zmiany w etiologii IZW i zmniejszenie roli paciorkowców są jedną z przyczyn rewizji dotychczasowych poglądów na profilaktykę antybiotykową IZW i istotnym jej ograniczeniem. Po raz pierwszy zawężenie profilaktyki antybiotykowej infekcyjnego zapalenia wsierdza zaproponowano w wytycznych francuskich w 2002 roku i podkreślono rolę higieny jamy ustnej w zapobieganiu IZW. Wytyczne AHA z 2007 roku ograniczyły wskazania do profilaktycznego podawania antybiotyków jedynie u chorych obciążonych dużym ryzykiem rozwoju IZW, w tym biorców przeszczepu serca, u których doszło do rozwoju wady zastawkowej. Do zabiegów wymagających profilaktyki zaliczono zabiegi stomatologiczne w obrębie tkanki dziąsła, okolicy przywierzchołkowej zębów lub z przerwaniem ciągłości błony śluzowej jamy ustnej oraz zabiegi w układzie oddechowym wymagające nacięcia lub biopsji błony śluzowej [3]. Obowiązujące w Polsce

wytyczne European Society of Cardiology opublikowane w 2009 roku, w odróżnieniu od standardów AHA, do grupy dużego ryzyka nie zaliczają chorych po transplantacji serca i nie zalecają profilaktyki podczas zabiegów w układzie oddechowym.

Skuteczność profilaktyki antybiotykowej IZW nigdy nie została oceniona w randomizowanych badaniach i z etycznych powodów niemożliwe jest wykonanie takich badań w przyszłości, a proponowane zalecenia oparte są na przekonaniach ekspertów, badaniach na modelach zwierzęcych i uzasadnieniach teoretycznych. Udowodniono, że przejściowa, fizjologiczna bakteriemia pojawia się, gdy zostanie przerwana ciągłość skóry lub błon śluzowych, a więc miejsc naturalnie skolonizowanych przez drobnoustroje. Mechanizm przejścia bakteriemii w zapalenie wsierdza zależy od czynników ryzyka, którymi obciążony jest chory, oraz od zdolności drobnoustrojów do adhezji do zmienionego wsierdza lub implantowanych ciał obcych.

W IZW szczególną rolę rezerwuaru bakterii przypisuje się jamie ustnej zasiedlanej przez wiele gatunków bakterii, w tym przez paciorkowce z grupy zieleniących. W zależności od metodyki badań częstość występowania przejściowej bakteriemii po zabiegach stomatologicznych i podczas zwykłych codziennych czynności jest różna, np. po ekstrakcji zęba wynosi 10-100%, przy usuwaniu kamienia nazębnego – 8-80%, po szczotkowaniu zębów i czyszczeniu za pomocą nici dentystycznej – 20-68%, używaniu wykałaczek – 20-40% i jedzeniu – 7-51% [2,3,6]. Dotychczas nie udowodniono bezpośredniego związku między częstością, czasem i masowością bakteriemii po zabiegach stomatologicznych a zwiększonym ryzykiem rozwoju IZW. Na modelach zwierzęcych wykazano, że liczba bakterii potrzebna do wywołania zapalenia wsierdza wynosi 10^6 - 10^8 CFU/ml (colony forming units – jednostki tworzące kolonie), natomiast liczba drobnoustrojów wnikających do układu krążenia podczas zabiegów stomatologicznych jest niewielka, porównywalna do liczby bakterii dostających się do krwi przy myciu zębów i innych codziennych czynnościach i wynosi $<10^4$ CFU/ml [3]. Oszacowano również, że codzienne czynności higieniczne skutkować mogą 5370 minutami bakteriemii miesięcznie, natomiast bakteriecią po ekstrakcji zęba trwa 6-30 minut, a sumaryczna roczna ekspozycja na bakteriecią związaną z codziennymi czynnościami może być ponad 5 milionów razy większa niż po zabiegu stomatologicznym [2,7]. Masowość bakteriemii zarówno samoistnej, jak i sprowokowanej zależy przede wszystkim od higieny jamy ustnej. Liczba bakterii na pojedynczym zębie trzonowym może przekraczać 10^9 CFU i w dużej mierze zależy od nawyków higienicznych [8]. W uogólnionym zapaleniu przyzębia powierzchnia zmian zapalnych wynosi 50-70 cm² i jest porównywalna z powierzchnią skóry wewnętrznej części przedramienia [9]. Zły stan higieny jamy ustnej i stan zapalny przyzębia mogą 10-krotnie zwiększać liczbę bakterii zasiedlających płytkę nazębną, a przez zapalnie zmienioną powierzchnię przyzębia do krwiobiegu przenika znacznie więcej drobnoustrojów zarówno wskutek wykonywanych procedur stomatologicznych, jak

i codziennych czynności [8]. Badanie z udziałem 96 chorych z różnego stopnia zapaleniem dziąseł wykazało, że z nasileniem stanu zapalnego przyzębia zwiększała się bakteriemia po szczotkowaniu zębów [8]. Dbłość o higienę jamy ustnej jest zatem istotnym elementem profilaktyki infekcyjnego zapalenia wsierdza, co zostało szczególnie podkreślone w najnowszych standardach.

Uważa się, że stale podwyższone ryzyko IZW nie jest optymalnym parametrem korzyści, jakie chory odnosi ze stosowania profilaktyki antybiotykowej [2]. W najnowszych wytycznych ESC za lepszy wskaźnik uznano ryzyko związane z daną procedurą. Z najnowszych badań wynika, że ryzyko rozwoju infekcyjnego zapalenia wsierdza po zabiegu stomatologicznym dla populacji ogólnej wynosi 1 na 14 milionów, dla chorych z wypadaniem płata zastawki mitralnej 1 na 1,1 miliona, dla chorych z wszczepioną sztuczną zastawką 1 na 114 000, zaś dla chorych po przebytym IZW 1 na 85 000 [2,7]. Podane wartości nie oznaczają, że profilaktyka antybiotykowa IZW jest nieskuteczna, wskazują jednak na konieczność profilaktycznego podawania antybiotyków wielu chorym, aby zapobiec jednemu przypadkowi zapalenia wsierdza po zabiegu stomatologicznym. Należy również pamiętać, że schematy profilaktyki antybiotykowej zapalenia wsierdza obejmują głównie paciorkowce z grupy zieleniacych.

Wprawdzie bakterie te często uznawane są za czynnik etiologiczny choroby, jednak dominują wśród flory fizjologicznej zdrowej jamy ustnej. W przypadku zakażeń i zaniedbań higienicznych profil drobnoustrojów kolonizujących błony śluzowe jamy ustnej jest inny. W badaniu przeprowadzonym w 54 szpitalach w Filadelfii wykazano, że niedawne leczenie stomatologiczne nie było częstsze w grupie chorych na IZW niż w grupie kontrolnej, a w dwuletnim holenderskim badaniu przeprowadzonym z udziałem 275 chorych wykazano, że większość przypadków IZW spowodowana była bakterią o nieznanym przyczynie i niezwiązaną z przeprowadzonymi zabiegami [10,11]. Te i wiele innych badań dowodzą, że u większości chorych nie udaje się zidentyfikować procedury poprzedzającej wystąpienie pierwszych objawów klinicznych IZW oraz że bakterią poprzedzającą rozwój zapalenia wsierdza ma inny punkt wyjścia niż zabieg stomatologiczny i szerokie stosowanie profilaktyki antybiotykowej zabezpiecza niewielu chorych. Jak wynika z wielu badań, liczba chorych, którym należałoby profilaktycznie podawać antybiotyki, jest bardzo duża, a stosowanie ich niesie za sobą ryzyko reakcji anafilaktycznej. Wprawdzie w piśmiennictwie nie opisano dotychczas śmiertelnego przypadku reakcji anafilaktycznej po doustnym podaniu amoksyliny, jednak uważa się, że anafilaksja może wystąpić w 15-40 przypadkach na 100 000 i w 1-3 przypadkach jest potencjalnie śmiertelna [12]. Eksperti ESC uważają również, że brakuje wiarygodnych danych potwierdzających, że skrócenie trwania i częstości bakteriemii po jakichkolwiek zabiegach medycznych prowadzi do zmniejszenia związanego z tym zabiegiem ryzyka wystąpienia IZW. Uwzględniając powyższe wątpliwości, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne zaleca stosowanie profilaktyki antybiotykowej IZW wyłącznie u chorych

zaliczonych do grupy dużego ryzyka. Zaleca się podanie dawki amoksycyliny lub ampicyliny, a u chorych z alergią na antybiotyki β -laktamowe – klindamycyny od pół do godziny jedynie przed zabiegami stomatologicznymi o podwyższonym ryzyku (np. usuwanie kamienia nazębnego, leczenie kanałowe).

Rosnącym problemem jest też coraz częstsze występowanie szczepów opornych na antybiotyki, co jest konsekwencją powszechnego, często niewłaściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych. Wprawdzie nie wiadomo, w jakim stopniu za narastanie bakteryjnej oporności odpowiada jednorazowe podanie antybiotyku w profilaktyce, jednak bez wątpienia ma swój udział w rosnącej oporności drobnoustrojów. Schematy profilaktycznego podawania antybiotyków są empiryczne i należy liczyć się również z nieskutecznością profilaktyki z uwagi na oporność bakterii. Badanie porównujące wrażliwość na penicylinę szczepów paciorkowców zieleniących izolowanych z przypadków zapalenia wsierdza wykazało 17% wzrost odsetka oporności w latach 1994-2002 w porównaniu z latami 1971-1986 [13].

Narastająca oporność drobnoustrojów na antybiotyki została uznana za priorytetową kwestię w dziedzinie zdrowia publicznego przez najważniejsze międzynarodowe organizacje, m.in. Światową Organizację Zdrowia (WHO), Parlament Europejski, Europejskie Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC) i amerykańskie Centrum Prewencji i Kontroli Zakażeń (CDC). Zgodnie z regulacjami Komisji Europejskiej wszystkie kraje członkowskie Unii muszą się zaangażować w działania prowadzące do racjonalnego stosowania i zmniejszenia zużycia antybiotyków. W te zalecenia doskonale wpisują się najnowsze standardy Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego ograniczające wskazania do profilaktyki antybiotykowej IZW. Zaobserwowano, że w krajach, w których często stosuje się antybiotyki, szczepy odporne pojawiają się częściej niż w krajach o małym ich zużyciu. Polska zaliczana jest do krajów o dużym zużyciu antybiotyków i coraz częściej izolowane są u nas drobnoustroje wielooporne. W naszym kraju realizacja zadań nakreślonych przez Komisję Europejską prowadzona jest w ramach Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków. W celu utrzymania aktywności dostępnych w leczeniu antybiotyków konieczne jest racjonalne ich stosowanie, tj. jedynie gdy jest to konieczne, w odpowiednich dawkach i przez określony czas. Zgodnie z rekomendacjami Postępowania w Pozaszpitalnych Zakażeniach Układu Oddechowego opracowanych pod egidą Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków amoksycylina jest antybiotykiem pierwszego rzutu w większości bakteryjnych zakażeń dróg oddechowych. Nadmierne jej zużycie w profilaktyce IZW, w której na skuteczność brakuje przekonujących dowodów, prowadzi do jej ograniczonej skuteczności w terapii zakażeń dróg oddechowych i do selekcji szczepów bakteryjnych, w tym *Streptococcus pneumoniae* niewrażliwych na penicylinę. Zaproponowane przez ESC ograniczenie profilaktyki antybiotykowej IZW jest według mnie w pełni uzasadnione i konieczne.

W podsumowaniu należy podkreślić, że nie istnieją perspektywne randomizowane kontrolowane placebo ba-

dania kliniczne potwierdzające skuteczność profilaktyki antybiotykowej w zapobieganiu IZW. Dane z badań kliniczno-kontrolnych są trudne do interpretacji z uwagi na stosunkowo małą częstość IZW, znaczne zróżnicowanie obrazu klinicznego u pacjentów z różnymi chorobami serca oraz trudności w ustaleniu procedury poprzedzającej wystąpienie objawów klinicznych. Autorzy zaleceń podkreślają, że nawet bardzo szeroko stosowana profilaktyka zabezpiecza przed bardzo niewielką liczbą przypadków zapalenia wsierdza. Zwracają oni ponadto uwagę na możliwość działań niepożądanych, narastającą oporność bakterii na antybiotyki oraz rolę higieny jamy ustnej jako najważniejszego zalecenia profilaktycznego.

Piśmiennictwo

1. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące zapobiegania, rozpoznawania i leczenia infekcyjnego zapalenia wsierdza (nowa wersja – 2009), *Kardiologia Pol* 2010; 68 suppl. 1: S1-S52.
2. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Pendergast B, Vilacosta I, Moreillon P, Antunes MJ, Thilen U, Lekakis J, Lengyel M, Muller L, Naber C, Nihoyannopoulos P, Moritz A, Zamorano JL. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2009; 30: 2369-2413.
3. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, Bogler A, Cabell CH, Takahashi M, Baltimore RS, Newburger JW, Strom BL, Tani LY, Gerber M, Bonow RO, Pallach T, Shulman ST, Rowley AH, Burns JC, Ferrieri P, Gardner T, Goff D, Durack DT. Prevention of infective endocarditis: guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anaesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007; 116: 1736-1754.
4. Moreillon P, Que Y. Infective endocarditis. *Lancet* 2004; 363: 139-149.
5. Hill E, Herijgers P, Herregods MC, et al. Evolving trends in infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (1): 5-12.
6. Forner L, Larsen T, Kilian M, et al. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 401-407.
7. Roberts GJ. Dentists are innocent! Everyday bacteremia is the real culprit: a review and assessment of the evidence that dental surgical procedures are principal cause of bacterial endocarditis in children. *Pediatr Cardiol* 1999; 20: 317-325.
8. Loesche WJ, Lopatin DE. Interactions between periodontal disease, medical disease and immunity in the older individual. *Periodontol* 2000 1998; 16: 80-105.
9. Seymour RA, Steele JG. Is there a link between periodontal disease and coronary disease? *BDJ* 1998; 184: 33-38.
10. Van der Meer JT, Van Wijk W, Thompson J. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native-valve endocarditis. *Lancet* 1992; 339: 135-139.
11. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, et al. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis: a population-based control study. *Ann Intern Med* 1998; 129: 761-769.
12. Ahlstedt S. Penicillin allergy – can the incidence be reduced? *Allergy* 1984; 39: 151-164.
13. Prabhu RM, Piper KE, Baddour LM, et al. Antimicrobial Susceptibility Patterns among Viridans Group Streptococcal Isolates from Infective Endocarditis Patients from 1971 to 1986 and 1994 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4463-6665.